

Aus der Angiologischen Arbeitsgruppe
(Prof. Dr. med. H. Heidrich)
der medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität
Berlin im Klinikum Charlottenburg und der Abteilung Innere
Medizin des Franziskus-Krankenhauses

**»Untersuchung zum Einfluß vasoaktiver Substanzen
auf die renale Hämodynamik und die Nierenfunktion
am wachen Hund«**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Schreiber, Peter Andreas
Schröppel, Merlyn

1983



Aus der Angiologischen Arbeitsgruppe (Prof. Dr. med.
H. Heidrich) der medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Charlottenburg
und der Abteilung Innere Medizin des Franziskus-Kranken-
hauses

"Untersuchung zum Einfluß vasoaktiver Substanzen auf
die renale Hämodynamik und die Nierenfunktion am wachen
Hund"

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Schreiber, Peter Andreas
Schröppel, Merlyn

Referent: Prof. Dr. H. Heidrich

Korreferent: Prof. Dr. M. Molzahn

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 19.4.1983

INHALTSVERZEICHNIS

1.	<u>Problemstellung</u>	1
2.	<u>Prüfsubstanzen</u>	3
2.1	<u>Pentoxifyllin</u>	3
2.1.1	Chemie und pharmakologische Wirkungen	3
2.1.2	Wirkungen auf die periphere und zerebrale Durchblutung	4
2.1.3	Wirkungen auf die Herz-Kreislauffunktion	5
2.1.4	Wirkungen auf die Nierendurchblutung und Nierenfunktion	5
2.1.5	Wirkungen auf den Stoffwechsel	6
2.2	<u>Naftidrofuryl</u>	6
2.2.1	Chemie und pharmakologische Wirkungen	6
2.2.2	Wirkungen auf die periphere und zerebrale Durchblutung	7
2.2.3	Wirkungen auf die Herz-Kreislauffunktion	8
2.2.4	Wirkungen auf die Nierendurchblutung und Nierenfunktion	9
2.2.5	Wirkungen auf den Stoffwechsel	9
2.3	<u>Bencyclan</u>	10
2.3.1	Chemie und pharmakologische Wirkungen	10
2.3.2	Wirkungen auf die periphere und zerebrale Durchblutung	11
2.3.3	Wirkungen auf die Herz-Kreislauffunktion	12
2.3.4	Wirkungen auf die Nierendurchblutung und Nierenfunktion	13
2.3.5	Wirkungen auf den Stoffwechsel	13
3.	<u>Material und Methodik</u>	14
3.1	<u>Versuchstiere</u>	14
3.1.1	Auswahl der Tiere	14
3.1.2	Lebenshaltung und Ernährung	14
3.1.3	Vorbereitung der Tiere auf die Versuchsbedingungen	15

3.1.4	Vorbereitende Operationen	16
3.1.4.1	Flußmeßkopf-Implantation	16
3.1.4.2	Carotisschlinge	17
3.2	<u>Meß- und Labortechnik</u>	19
3.2.1	Renale Flußmessung	19
3.2.1.1	Prinzip der elektromagnetischen Flußmessung	19
3.2.1.2	Eichung der elektromagnetischen Flußmeßköpfe	20
3.2.1.3	Meßvorgang	20
3.2.1.4	Methodendiskussion	21
3.2.2	Messung des arteriellen Mitteldrucks und der Herzfrequenz	25
3.2.2.1	Meßtechnik	25
3.2.2.2	Methodendiskussion	26
3.2.3	Berechnung des renalen Gefäßwiderstandes	28
3.2.4	Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate	28
3.2.5	Bestimmung der Filtrationsfraktion	29
3.2.6	Laborchemische Analytik	30
3.2.7	Normbereiche der Meßvariablen	30
3.3	<u>Durchführung der Versuche</u>	32
3.3.1	Vorbemerkungen	32
3.3.2	Versuchsablauf	33
3.3.3	Dosierung der Prüfsubstanzen und Substanz-Dosierungs-Reihenfolge in den Versuchsserien	35
3.4	<u>Statistik</u>	36
3.4.1	Statistische Auswertung der Kontrollversuche	36
3.4.2	Statistische Auswertung der pharmakologischen Untersuchungen	37

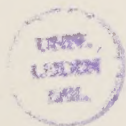
4.	<u>Ergebnisse</u>	40
4.1	<u>Kontrollversuche</u>	40
4.1.1	Arterieller Mitteldruck, Herzfrequenz, renale Durchblutung und renaler Gefäß- widerstand	40
4.1.2	Urinausscheidung, glomeruläre Filtra- tionsrate und Filtrationsfraktion	41
4.1.3	Natrium- und Kaliumausscheidung	41
4.1.4	Hämatokrit und Plasmaosmolalität	42
4.1.5	Zusammenfassung	42
4.2	<u>Pentoxifyllin</u>	43
4.2.1	Arterieller Mitteldruck und Herzfrequenz	43
4.2.2	Renale Durchblutung und renaler Gefäß- widerstand	45
4.2.3	Urinausscheidung	46
4.2.4	Glomeruläre Filtrationsrate und Fil- trationsfraktion	47
4.2.5	Natrium- und Kaliumausscheidung	47
4.2.6	Hämatokrit und Plasmaosmolalität	48
4.2.7	Zusammenfassung	50
4.3	<u>Naftidrofuryl</u>	51
4.3.1	Arterieller Mitteldruck und Herzfrequenz	51
4.3.2	Renale Durchblutung und renaler Gefäß- widerstand	53
4.3.3	Urinausscheidung	55
4.3.4	Glomeruläre Filtrationsrate und Fil- trationsfraktion	56
4.3.5	Natrium- und Kaliumausscheidung	57
4.3.6	Hämatokrit und Plasmaosmolalität	57
4.3.7	Zusammenfassung	59
4.4	<u>Bencyclan</u>	61
4.4.1	Arterieller Mitteldruck und Herzfrequenz	61
4.4.2	Renale Durchblutung und renaler Gefäß- widerstand	62

4.4.3	Urinausscheidung	64
4.4.4	Glomeruläre Filtrationsrate und Filtrationsfraktion	65
4.4.5	Natrium- und Kaliumausscheidung	65
4.4.6	Hämatokrit und Plasmaosmolalität	66
4.4.7	Zusammenfassung	68
4.5	<u>Häodynamische Wirkungen der Substanz-Lösungsvermittler und Einfluß der Injektionsgeschwindigkeit auf das postmedikamentöse Verhalten der häodynamischen Meßvariablen</u>	69
5.	<u>Diskussion</u>	72
5.1	<u>Kontrollversuche</u>	72
5.2	<u>Pharmakologische Untersuchungen</u>	73
5.2.1	Wirkungen der Prüfsubstanzen auf die renale Häodynamik	73
5.2.2	Wirkungen der Prüfsubstanzen auf die renale Ausscheidungsfunktion	86
6.	<u>Zusammenfassung</u>	89
7.	<u>Datenmaterial</u>	91
8.	<u>Literaturverzeichnis</u>	110

1. Problemstellung

Das klinische Interesse bei der Anwendung vasoaktiver Substanzen richtete sich bisher vorwiegend auf deren durchblutungsfördernde Wirkung im Bereich peripherer und zerebraler arterieller Gefäße. Detailliert wurde untersucht, in welchem Ausmaß die therapeutisch wichtigsten Substanzen die Durchblutung der Extremitäten und des Zerebralgewebes steigern und inwieweit dadurch bei Patienten mit arterieller Verschußkrankheit eine Verbesserung der klinischen Symptomatik erreicht werden kann.

Weniger systematisch wurde dagegen der Frage nachgegangen, welchen Einfluß vasoaktive Pharmaka auf die Durchblutung und die Ausscheidungsfunktion der Niere haben. Diese Fragestellung ist aber im Hinblick auf die therapeutische Anwendung dieser Substanzen von erheblicher klinischer Relevanz, da Patienten mit obliterierender Angiopathie als Zeichen der Miterkrankung des renalen Gefäßsystems häufig eine Einschränkung der Nierenfunktion aufweisen und da während der Langzeittherapie mit einer dieser Substanzen (Naftidrofuryl) vereinzelt schon ein Anstieg des Serum-Kreatinins auf pathologische Werte gesehen wurde (81). Die Anzahl der Pharmaka mit gesicherter oder möglicher durchblutungsfördernder Wirkung hat in den letzten Jahren erheblich zugenommen. Von diesen Substanzen haben sich jedoch nur einige wenige in der Therapie chronisch arterieller Durchblutungsstörungen durchsetzen können, als deren wichtigste Pentoxifyllin (Trental^R), Naftidrofuryl (Dusodril^R) und Bencyclan (Fludilat^R) zu nennen sind. Hinsichtlich der Wirkungen dieser drei Substanzen auf die Niere liegen bislang nur wenige Befunde vor, die zudem überwiegend an narkotisierten Tieren erhoben wurden und deshalb nur mit Vorbehalten verwertbar sind, da



Allgemeinanästhetika durch Stimulation der ADH-Sekretion eine Antidiurese (24) und durch Steigerung der Sympathikusaktivität häufig eine Verringerung der Nierendurchblutung (4, 194) und der glomerulären Filtrationsrate (32) auslösen und da in Narkose die Reaktionen des renalen Gefäßsystems auf pharmakologische (33, 144) und andere experimentelle Reize (32, 194) gegenüber dem Wachzustand erheblich verändert sind. Deshalb wurden jetzt in einer orientierenden Studie die Wirkungen der genannten Substanzen auf die Niere am wachen, chronisch instrumentierten Hund untersucht. Folgende Fragestellungen sollten dabei geklärt werden:

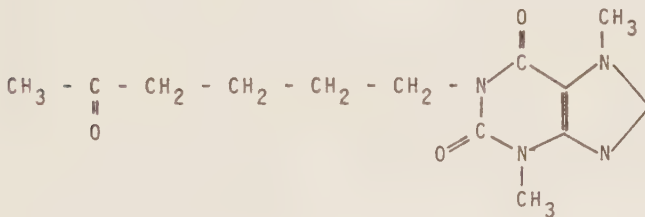
- 1) Führen Pentoxifyllin, Naftidrofuryl und Bencyclan zu Änderungen der renalen Durchblutung und des renalen Gefäßwiderstandes?
- 2) Wenn ja, inwieweit sind diese Effekte mit Änderungen des arteriellen Systemdrucks und der Herzfrequenz verbunden?
- 3) Werden die Urinausscheidung, die glomeruläre Filtrationsrate und die Filtrationsfraktion durch die genannten Substanzen geändert?
- 4) Beeinflussen Pentoxifyllin, Naftidrofuryl und Bencyclan die renale Natrium- und Kaliumausscheidung?

2. Prüfsubstanzen

2.1 Pentoxifyllin

2.1.1 Chemie und pharmakologische Wirkungen

Pentoxifyllin ist ein 3,7-dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-xanthin mit folgender Strukturformel:



Die pharmakologischen Wirkungen der Substanz bestehen in einer

- Hemmung α -adrenerger Effekte im Bereich der Gefäßmuskulatur (23)
- Senkung der Blutviskosität durch Erhöhung der Erythrocytenflexibilität und durch Hemmung der Thrombocytenaggregation (49,50,61,88,101)
- Erhöhung des zellulären 3'5'-AMP-Gehalts durch Hemmung der zyklischen Phosphodiesterase (76,183,184,185,186)

2.1.2 Wirkungen auf die periphere und zerebrale Durchblutung

Pentoxifyllin zeigt tierexperimentell eine mäßige periphere Vasodilatation sowie eine Zunahme der peripheren und zerebralen Durchblutungsgröße (23,120,121,122,162, 195).

Unter klinisch-experimentellen Bedingungen fand sich mittels fluvographischer (171), infrarot-thermographischer (91,202), rheographischer (11,12,13), venenverschluß-phlethysmographischer (34,114) und $^{133}\text{Xenon}$ -Muskelclearance-Methoden (12) eine mäßige Durchblutungssteigerung im Bereich der Extremitäten und mittels szintigraphischer Methoden (126) eine Perfusionszunahme im Bereich des Zerebralgewebes. Ophthalmodynamographisch (98) und elektrotonographisch (55) wurde zusätzlich eine Erhöhung der retinalen Durchblutung gefunden.

Klinisch therapeutisch wird Pentoxifyllin überwiegend bei Patienten mit peripheren (6,14,25,31,45,46,72,90,92,96, 104,125,146,154,160,166,172,187,193), zerebralen (5,6,31, 68,96,102,125,146,158,172,177,198) und otologischen (99, 146,165,172,176) Durchblutungsstörungen angewendet. Die therapeutische Wirksamkeit der Substanz beruht dabei weniger auf einer Vasodilatation, als vielmehr auf einer Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes im Mikrozirkulationsbereich (11,12,46,50,61,66,68,82,88,93,185, 186).

2.1.3 Wirkungen auf die Herz-Kreislauffunktion

Tierexperimentell bewirkt Pentoxifyllin nach i.v.-Applikation einen Abfall des totalen peripheren Gefäßwiderstandes, der jedoch hämodynamisch durch Erhöhung des Herzminutenvolumens kompensiert wird, so daß es dadurch nicht zum Abfall des Systemdrucks kommt. Die Steigerung des Herzminutenvolumens erfolgt dabei nicht durch Beschleunigung der Herzfrequenz, sondern durch Zunahme des Schlagvolumens (83,120,122,169).

Zentral-hämodynamische Untersuchungen an gesunden und gefäßkranken Probanden bestätigten diese Befunde (79, 83,89). Dabei zeigte sich, daß beim Menschen die kompensatorische Erhöhung des Herzminutenvolumens nur bei intakter Myokardfunktion vorhanden ist, während bei manifester Herzinsuffizienz dieser Effekt ausbleibt.

2.1.4 Wirkungen auf die Nierendurchblutung und Nierenfunktion

In ersten orientierenden Untersuchungen (162) zum Einfluß von Pentoxifyllin auf die Durchblutung einzelner Organe fanden sich Hinweise, daß die Substanz im therapeutischen Dosierungsbereich (1, 2 und 5 mg/kg KG*i.v.) bei narkotisierten Katzen die renale Durchblutung steigert, in höherer Dosierung (10 mg/kg KG i.v.) dagegen herabsetzt. An narkotisierten Hunden bewirkte die Substanz (Dosis 3, 5 und 10 mg/kg KG i.v.) eine Erhöhung der P_{O_2} -Spannung im Nierenparenchym (143) und an der wachen Ratte (Dosis 100 mg per os) eine Steigerung der Urinausscheidung (162).

*) = Körpergewicht im folgenden abgekürzt mit KG

2.1.5 Wirkungen auf den Stoffwechsel

Pentoxifyllin führt im Tierexperiment zu einer Steigerung der Insulinsekretion (9,46), die klinisch im Akutversuch mit gesunden Probanden jedoch nicht nachgewiesen werden konnte (87,137). Die orale Glukosetoleranz wird durch die Substanz weder bei Stoffwechselgesunden, noch bei Diabetikern beeinflusst (69,87,137), die Glibenclamid-induzierte Insulinausschüttung dagegen potenziert (69). In-vitro zeigt Pentoxifyllin eine Zunahme der adrenalin-stimulierten Lipolyse, in-vivo jedoch eine Hemmung dieses Effekts (76,77,78).

2.2 Naftidrofuryl

2.2.1 Chemie und pharmakologische Wirkungen

Naftidrofuryl, ein 3-(1-Naphthyl)-2-tetrahydrofuryl-propionsäure- β -diaethyl-aminoäthylester-hydrogen-oxalat mit der Strukturformel

Klinisch-experimentell konnte bei Patienten mit funktionellen und chronischen arteriellen Durchblutungsstörungen mittels venenverschuß-plethysmographischer (2,130,156) und ^{131}Jod - bzw. $^{133}\text{Xenon}$ -Muskelclearance-Methoden (15, 106,111,161) eine Zunahme der peripheren Durchblutungsgröße nachgewiesen werden. Die Perfusionssteigerungen wurden dabei speziell im Bereich der nutritiven muskulären Mikrozirkulation beobachtet (156).

Die durchblutungsfördernde Wirkung der Substanz im Zerebralbereich konnte bei Patienten mit frischem apoplektischem Insult mittels radiocirculographischer Methoden objektiviert werden (52).

Aufgrund dieser Wirkungen wird Naftidrofuryl in großem Umfang in der Therapie peripherer (2,17,22,27,36,40,47, 89,107,130,131,150,155,161,173,174,178) und zerebraler (26,27, 28,41,52,71,103,107) arterieller Durchblutungsstörungen angewendet.

2.2.3 Wirkungen auf die Herz-Kreislauffunktion

Tierexperimentell zeigt Naftidrofuryl eine Abnahme des totalen peripheren Gefäßwiderstandes (80), eine Steigerung des Herzminutenvolumens (60,80) und einen positiv-inotropen, negativ-chronotropen und negativ-dromotropen Effekt (53,59,60).

Klinisch-experimentelle Studien bestätigten im wesentlichen diese Wirkungen der Substanz. Bei diesen Untersuchungen zeigte sich, daß die substanzinduzierte Abnahme des totalen peripheren Gefäßwiderstandes bei suffizienter Myokardfunktion durch den gleichzeitigen Anstieg des Herzminutenvolumens hämodynamisch voll kompensiert wird, so daß es unter der Substanz nicht zum Abfall des System-

druckes kommt. Die Zunahme des Herzminutenvolumens erfolgt durch Erhöhung des Schlagvolumens, die Herzfrequenz bleibt dabei unverändert. Bei latent insuffizienter Myokardfunktion ist dieser Effekt jedoch nur schwach ausgeprägt, so daß es in diesem Fall unter Naftidofuryl zum Absinken des Systemdrucks kommen kann (79).

2.2.4 Wirkungen auf die Nierendurchblutung und Nierenfunktion

Bei Untersuchungen an narkotisierten Hunden wurde gefunden, daß Naftidrofuryl (Dosis 5 mg/kg KG i.v.) eine Steigerung des renalen Plasmastroms bewirkt (60). Im klinischen Langzeitversuch mit gefäßkranken Probanden konnte dagegen ein Einfluß der Substanz (Dosis 2x200 mg i.v. per infusionem tgl. über 14 Tage) auf den Plasmadurchfluß der Niere nicht nachgewiesen werden (81).

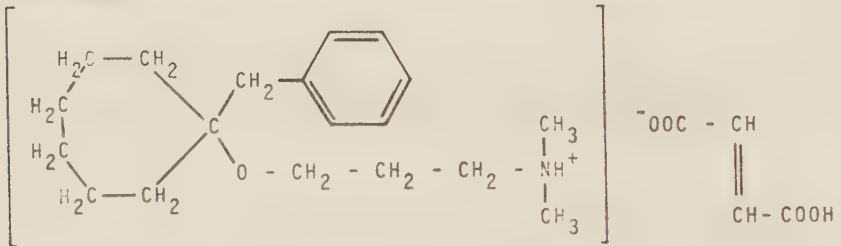
2.2.5 Wirkungen auf den Stoffwechsel

Naftidrofuryl verbessert bei Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage die orale Glukosetoleranz signifikant, während bei normaler Kohlenhydrat-Stoffwechsellage die orale Glukosetoleranz nicht beeinflußt wird (79,85,86, 87). Bei Patienten mit arteriellen Durchblutungsstörungen bewirkt die Substanz darüber hinaus einen Anstieg des Adenosintriphosphats in der minderdurchbluteten Skelettmuskulatur (48).

2.3 Bencyclan

2.3.1 Chemie und pharmakologische Wirkungen

Bencyclan ist ein N-(3-(1-Benzyl-cycloheptyl-oxy)-propyl)-N,N-dimethyl-ammonium-hydrogenfumarat mit folgender Strukturformel:



Die Substanz zeigt pharmakologisch:

- einen direkt muskulotrop-spasmolytischen Effekt (123),
- einen vasodilatatorischen Effekt (123,153,180),
- einen lokalanästhetischen Effekt (123),
- in extrem hoher Dosierung einen zentral sedativen Effekt (123),
- eine Hemmung der Thrombocyten- und Erythrocytenaggregation sowie eine Verminderung der Thrombocytenadhäsivität (19,30,39,43,51,94,112,148,175,197).

2.3.2 Wirkungen auf die periphere und zerebrale Durchblutung

Bencyclan führt tierexperimentell zu einer peripheren Vasodilatation und zu einer Durchblutungssteigerung im Bereich der hinteren Extremität (142,153,180). Zerebral bewirkt die Substanz eine Dilatation der pialen Gefäße (73), eine Steigerung der Cortikaldurchblutung (65) und eine Erhöhung der Blut-Hirnschranken-Permeabilität für Glukose (74,151,152). Darüber hinaus existieren Hinweise, daß Bencyclan in-vivo und in-vitro durch Hemmung der Thrombocytenaggregation und Steigerung der Fibrinolyse eine antithrombotische Wirkung besitzt (39,43,127).

Die peripher-durchblutungsfördernde Wirkung der Substanz konnte unter klinisch-experimentellen Bedingungen sowohl bei gesunden (42), als auch bei gefäßkranken Probanden (7,35,42,109) verifiziert werden. Bei Patienten mit arterieller Verschußkrankheit fand sich dieser Effekt in zwei Studien (35, 42) jedoch nur bei i.a. Applikation, während in einer anderen Untersuchung (109) auch bei i.v.-Gabe eine periphere Durchblutungszunahme gesehen wurde. Aus einer weiteren Studie (182) ist bekannt, daß bei gefäßkranken Patienten unter Ruhebedingungen die arterio-venöse Differenz des Lactat-Pyruvat-Quotienten in der minderperfundierten Extremität nach i.v.-Infusion von Bencyclan signifikant verringert ist, was als Ausdruck einer reduzierten Glykolyse im Bereich der Durchblutungsstörung zu werten ist.

Die positive Beeinflussung der peripheren Durchblutung durch Bencyclan ist jedoch in der Literatur nicht unbestritten. So existieren Untersuchungen, bei denen an Gefäßkranken (135) und an gesunden Probanden (90) ein Einfluß der Substanz auf die Höhe der peripheren Durchblutungsgröße nicht nachzuweisen war.

Die perfusionssteigernde Wirkung von Bencyclan im Zerebralbereich wurde klinisch mittels angiographischer (196), angiokinematographischer (110) und $^{133}\text{Xenon}$ -Clearance-Methode (115,116,117) nachgewiesen.

Hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit von Bencyclan liegen sowohl für periphere (1,7,10,29,35,44,56, 62, 124, 128,132,136,139,140,157,190,191), als auch zerebrale (8, 20,21,62,97,100,118,138,145,159,170,189,199) arterielle Durchblutungsstörungen positive Behandlungsergebnisse vor.

2.3.3 Wirkungen auf die Herz-Kreislauffunktion

Bencyclan bewirkt im Tierexperiment eine Abnahme des peripheren und coronaren Gefäßwiderstandes sowie eine Zunahme der Coronardurchblutung (70,123,134,142,153,181, 188). In-vivo und in-vitro zeigt die Substanz eine dosisabhängige negativ-chronotrope und negativ-inotrope Wirkung (53,113). Am isolierten Herzpräparat findet sich eine verlängerte funktionelle Refraktärzeit und an isolierten Herzmitochondrien eine Abnahme der oxidativen Phosphorylierung sowie eine Verringerung der Ca^{++} -Aufnahme (57, 113). Diese cardialen Effekte finden möglicherweise ihre Erklärung in einem Phosphodiesterase-Hemmeffekt und einer Ca^{++} -antagonistischen Wirkung der Substanz. Aus neueren klinischen Untersuchungen ist außerdem bekannt, daß Bencyclan bei i.v.-Applikation eine Abnahme des Herzminutenvolumens und einen Anstieg des arteriellen Systemdrucks bewirkt (79,84).

2.3.4 Wirkungen auf die Nierendurchblutung und Nierenfunktion

Bei Untersuchungen an narkotisierten Hunden fanden sich Hinweise, daß Bencyclan (Dosis 100 mg i.v.) eine Erhöhung des renalen Gefäßwiderstandes bewirkt (181). Ein Einfluß der Substanz (Dosis 140 mg per os) auf die Urin- und die Natriumausscheidung war an der wachen Ratte dagegen nicht nachweisbar (149).

2.3.5 Wirkungen auf den Stoffwechsel

Klinisch führt Bencyclan bei Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage sowohl im Akut- als auch im Langzeitversuch zu einer Verbesserung der oralen Glukosetoleranz und zu einem Anstieg der Insulinsekretion, ohne daß dabei ein β -zytotroper Effekt nachweisbar ist. Bei normaler Kohlenhydrat-Stoffwechsellage wird die orale Glukosetoleranz dagegen nicht signifikant geändert (79,85,86,87).

3. Material und Methodik

3.1 Versuchstiere

3.1.1 Auswahl der Tiere

Die vorliegenden Untersuchungen wurden an insgesamt 7 weiblichen, reinrassigen Beagle-Hunden im Alter von 1-3 Jahren und einem mittleren Körpergewicht von $11,2 \pm 1,3$ kg durchgeführt. Da hinsichtlich hämodynamischer Größen zwischen einzelnen Hunderassen teilweise erhebliche Unterschiede bestehen (3,38), kamen für die eigenen Untersuchungen nur Tiere gleicher Rasse in Betracht.

3.1.2 Lebenshaltung und Ernährung

Die Hunde wurden in der versuchsfreien Zeit einzeln in Stoffwechselkäfigen gehalten, die sich in vollklimatisierten Räumen mit automatischem Tag-Nacht-Beleuchtungsrhythmus befanden. Nach Instrumentierung trugen die Tiere zum Schutz der Implantate enganliegende elastische Trikots und darüber widerstandsfähige Leinenjacken. Täglich wurden die Hautaustrittsstellen der Implantate desinfiziert und zur Beurteilung des Allgemeinzustandes der Tiere zusätzlich deren Körpergewicht, Rectaltemperatur und 24-Stunden-Urinausscheidung gemessen.

Die Tiere wurden täglich nur einmal gefüttert. Die Fütterung erfolgte an versuchsfreien Tagen regelmäßig gegen 10.00 Uhr vormittags, während an Versuchstagen das Futter erst nach Beendigung des Experiments verabreicht wurde, da die Hunde bei Versuchsbeginn über mindestens 18 Stunden nüchtern sein mußten (s. 3.3.1). Die Nahrungsaufnahme erfolgte in der Regel spontan und vollständig inner-

halb von etwa 5 Minuten. Fraßen die Hunde das Futter gelegentlich nicht komplett, wurde der Rest mittels Magenschlauch nachgegeben, um so hinsichtlich des Körpergewichts der Tiere für jeden Versuch vergleichbare Bedingungen zu schaffen.

Das Futter bestand aus gekochtem Reis und magerem Hackfleisch. Die Futtermenge berechnete sich nach dem Tiergewicht, wobei zu dessen Konstanthaltung eine tägliche Kalorienzufuhr von ca. 60 Kal/kg KG erforderlich war. Neben der errechneten Menge an Reis und Hackfleisch wurde den Hunden pro Tag etwa 85 ml aqua dest./kg KG zugeführt. Die Diät enthielt insgesamt ca. 0,5 mmol Natrium/kg KG pro Tag, was zur Deckung des täglichen Natriumbedarfs von Hunden der hier verwendeten Gewichtsklasse ausreichend ist (3).

3.1.3 Vorbereitung der Tiere auf die Versuchsbedingungen

Vor Beginn der Untersuchungen wurde jedes Versuchstier an die Laborumgebung, an die mit dem Experiment verbundenen Manipulationen und an ein mehrstündiges ruhiges Liegen auf der rechten Körperseite gewöhnt. Dieses Adaptationstraining ist eine der wesentlichsten Voraussetzungen, um während der Experimente psychische Alterationen der Tiere zu vermeiden und um die kontrollierte Durchführung der Versuche zu gewährleisten. Die Einhaltung einer standardisierten Position während des Versuchs ist erforderlich, damit die Messungen reproduzierbar sind. Für die eigenen Untersuchungen wurde als Standardposition die Rechtsseitenlage gewählt, da zur Messung des arteriellen Systemdrucks bei den Versuchstieren die linke, paratracheal vorverlagerte a.carotis communis punktiert wurde.

3.1.4 Vorbereitende Operationen

An jedem Versuchstier wurden in etwa 14-tägigem Abstand folgende Operationen durchgeführt:

1. Implantation eines elektromagnetischen Flußmeßkopfs und einer pneumatischen Okklusionsmanschette um die linke Nierenarterie zur Messung der renalen Durchblutung.
2. Paratracheale Vorverlagerung der linken a.carotis communis zur Messung des arteriellen Systemdrucks.

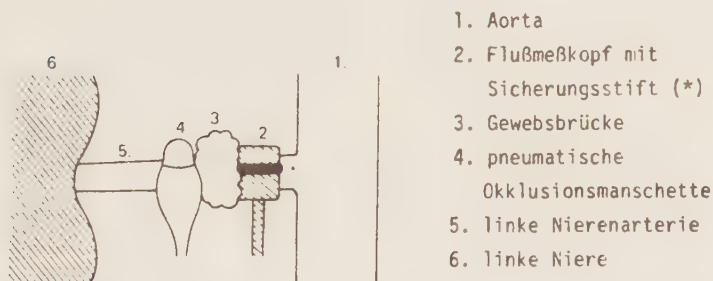
Alle operativen Eingriffe erfolgten unter streng aseptischen Kautelen. Gegen postoperative Infektionen wurden prophylaktisch am Operationstag und an den beiden darauf folgenden Tagen jeweils zweimal 500 000 IE Penicillin G und 10 mg Gentamycin i.m. verabreicht. Insgesamt wurden an 7 Hunden operative Eingriffe vorgenommen.

3.1.4.1 Flußmeßkopf-Implantation

Nach Eröffnung des Retroperitonealraums im Bereich der linken Flanke wurde die linke a.renalis aufgesucht, ein kurzer Abschnitt des Gefäßes distal seines Abgangs aus der Aorta dargestellt und nach sorgfältigem stumpfen Abschieben des umliegenden Nervenplexus der Meßkopf eines elektromagnetischen Flußmessers (pulsed-logic 610 Biotronix; Silver Spring, Md. USA) dicht neben der Aorta um die Nierenarterie gelegt. Die Innendurchmesser der Meßköpfe betrugen je nach Abmessung des Nierengefäßes 3,5 bzw. 4,0 mm (Tab. 7.1). Um während der Versuche jederzeit den renalen Blutfluß unterbinden und so den Nullpunkt des Flußmeßsystems bestimmen zu können, wurde zwischen Meßkopf und linker Niere unter Erhaltung einer ca. 5 mm breiten

Gewebsbrücke eine pneumatische Okklusionsmanschette implantiert (Abb. 3.1). Diese war mit einem dünnen Silikon-Kautschukschlauch verbunden, der zusammen mit dem Anschlußkabel des Flußmeßkopfs im Nackenbereich des Hundes ausgeleitet wurde (Abb. 3.2).

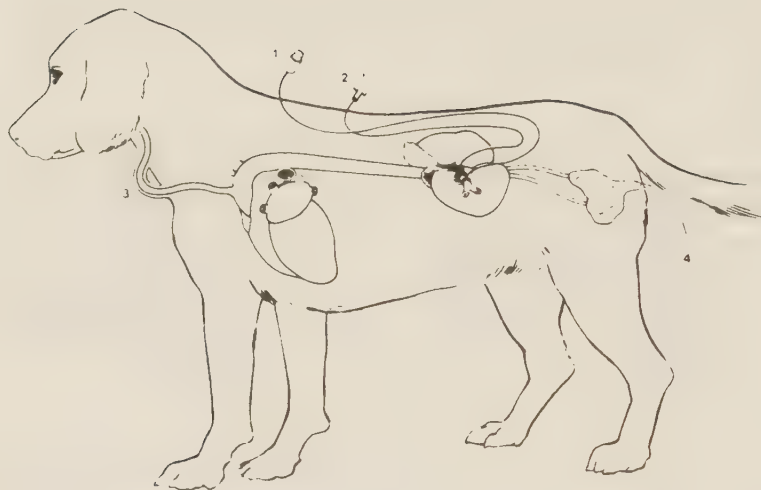
Abb. 3.1 Positionierung des elektromagnetischen Flußmeßkopfs und der Okklusionsmanschette um die linke Nierenarterie.



3.1.4.2 Carotisschlinge

Nach sorgfältiger Präparation aus ihrer Nerven-Gefäßscheide wurde die linke a. carotis communis in einen zuvor angelegten ca. 5 cm langen und 3,5 cm breiten Hautenkel paratracheal vorverlagert (Abb. 3.2; (37)). Nach einer durchschnittlichen Wundheilungszeit von 14 Tagen konnte die Arterie zur blutigen Messung des arteriellen Systemdruckes nahezu schmerzfrei punktiert werden.

Abb. 3.2 Chronisch instrumentierter Versuchshund



1. elektromagnetischer Flußmeßkopf mit Anschlußkabel und Stecker
2. pneumatische Okklusionsmanschette mit Manschetten-schlauch
3. vorverlagerte a.carotis communis sinistra
4. Harnblasenkatheter

3.2 Meß- und Labortechnik

3.2.1 Renale Flußmessung

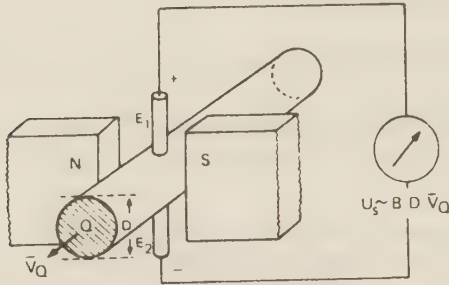
3.2.1.1 Prinzip der elektromagnetischen Flußmessung

Die Methode der elektromagnetischen Flußmessung beruht auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion (119, 200,- 201,203):

Verläuft ein von einer elektrolythaltigen Flüssigkeit (z.B. Blut) durchströmtes Gefäß rechtwinklig zu den Kraftlinien eines homogenen Magnetfeldes (N-S), dann wird senkrecht zur Strömungsrichtung und senkrecht zu den Kraftlinien in der Flüssigkeit eine Spannung induziert, die sich mittels Elektroden (E_1 und E_2) von der Außenwand des Gefäßes ableiten und danach verstärken und registrieren läßt. Diese Signalspannung (U_s) ist proportional der magnetischen Kraftflußdichte (B), dem äußeren Gefäßdurchmesser (D) und der, über den Gefäßaußenquerschnitt (Q) gemittelten Strömungsgeschwindigkeit ($\bar{v}_Q$) (Abb. 3.3).

Zur Erzeugung des Magnetfeldes im Bereich der Meßstelle und zum Abgreifen der induzierten Signalspannung dienen im chronischen Tierexperiment Flußmeßköpfe, die fest implantierbar sind. Die in der vorliegenden Studie verwandten Meßgeber bestanden im Prinzip aus einer sterilisierbaren Kunststoffmanschette, in der ein Wechselstrommagnet und zwei Abgreifelektroden eingegossen waren. Die Manschette wies zum Einlegen des Gefäßes einen Schlitz auf, der durch einen Sicherungsstift verschließbar war (Abb. 3.1).

Abb. 3.3 Prinzip der elektromagnetischen Flußmessung (nach 201); Legende siehe Text.



3.2.1.2 Eichung der elektromagnetischen Flußmeßköpfe

Die Eichung der elektromagnetischen Flußmeßköpfe erfolgte an einem Stück excidierter a.carotis, das mittels einer Rollerpumpe mit Vollblut perfundiert wurde. Durch Variation des Durchflußvolumens wurden für jeden Meßkopf 10-15 Eichpunkte erstellt und aus diesen ein Eichfaktor ermittelt der es ermöglichte, die aktuelle Flußgröße während der Versuche am Registriergerät direkt in ml/min abzulesen.

3.2.1.3 Meßvorgang

Zur Messung der renalen Durchblutung wurde das phasische Flußsignal über 30 Sekunden registriert und integriert (Gould Brush M.K. 200; Cleveland, USA). Im Anschluß an jede Einzelmessung wurde mittels der pneumatischen Okklusionsmanschette der renale Blutfluß kurzfristig unterbunden und überprüft, ob der dabei angezeigte Flußwert dem

Nullpunkt der Registriereinheit entsprach. War dies nicht der Fall, wurde ein Nullabgleich des Meßsystems vorgenommen und der zuvor registrierte Flußwert entsprechend korrigiert.

3.2.1.4 Methodendiskussion

Die Anwendung elektromagnetischer Flußmesser bei der Bestimmung von Gefäßdurchströmungen bietet im Tierexperiment folgende wesentlichen Vorteile (200,201):

1. Chronisch implantierbare Meßgeber ermöglichen über einen theoretisch beliebig langen Zeitraum eine kontinuierliche Flußmessung am wachen Tier.
2. Bei korrekter Implantation des Meßkopfs um das Gefäß können die Strömungsbehinderungen durch den Meßgeber vernachlässigt werden.
3. Die Registrierung der Strömungsvorgänge erfolgt amplitudengetreu, phasensynchron und praktisch trägheitsfrei.

Die Methode der elektromagnetischen Flußmessung ist jedoch nicht unproblematisch. Die wichtigsten methodischen Schwierigkeiten sowie die am häufigsten auftretenden Ursachen fehlerhafter Messungen sollen im folgenden kurz besprochen werden.

Unumgängliche Voraussetzung jeder fehlerfreien Messung ist die Exaktheit der Null-Linie. Die Bestimmung der Null-Linie (Nullfluß) kann bei der elektromagnetischen Flußmessung entweder elektrisch durch Abschalten des

Magnetfeldes oder mechanisch durch Okklusion des Blutgefäßes erfolgen. Die strömungsmechanische Methode liefert prinzipiell den exakten Nullfluß, hat aber den Nachteil, daß sie die Implantation einer Okklusionsmanschette erforderlich macht, durch deren begrenzte Haltbarkeit die Dauer der Untersuchungen häufig limitiert wird. Bestimmt man hingegen den Nullfluß elektrisch, dann ist die Implantation einer Okklusionsmanschette nicht erforderlich. Wesentlicher Nachteil dieses Prinzips ist jedoch, daß je nach Typ des verwendeten Flußmeßsystems in einem unterschiedlich hohen Prozentsatz der Messungen der elektrisch bestimmte Nullfluß nicht mit dem exakten, mechanisch bestimmten Nullwert übereinstimmt (201,203). Da sich in eigenen Vergleichsmessungen mit dem hier verwandten Flußmeßsystem keine ausreichende Kongruenz zwischen beiden Bestimmungsmethoden herstellen ließ, wurde in der vorliegenden Untersuchung der Nullfluß ausschließlich strömungsmechanisch bestimmt.

Um bei der elektromagnetischen Flußmessung ein prinzipiell richtiges Meßergebnis zu erhalten, muß die Geschwindigkeitsverteilung des Blutes im Meßstellenbereich kreissymmetrisch zur Gefäßachse sein und muß das Magnetfeld das Gefäß in senkrechter Richtung zum Strömungsverlauf des Blutes durchsetzen (119,201). Wesentlich ist deshalb, daß der Meßgeber in situ möglichst exakt in gefäßachsenparallelem Sitz um das Gefäß positioniert ist. Um dies zu gewährleisten, erfolgte in der vorliegenden Studie die Implantation des Meßgebers dicht am fast rechtwinkligen Abgang der Nierenarterie aus der Aorta, so daß durch diese eine gewisse Stützung des Meßkopfes in der gewünschten Position gegeben war.

Damit es bei Bewegungen des Tieres nicht durch Zugkräfte auf das Flußmeßkabel zur Torquierung des Meßgebers und

damit zum Abwinkeln der Nierenarterie kommen konnte, wurde das Kabel zunächst in weiter Schleife locker im Unterhautgewebe des Tieres verlegt und erst danach im Nackenbereich ausgeleitet.

Fehlerhafte Flußmessung können weiterhin dadurch verursacht werden, daß sich bei Abnahme des Gefäßinnendruckes die Gefäßwand von der Meßmanschette abhebt und so der Kontakt zwischen Abgreifelektroden und Gefäß während des Meßvorgangs variiert. Folge davon sind Fehlregistrierungen, die als "Wackeleffekte" des Flußsignals oder als Verschiebungen der Null-Linie imponieren (119). Pulsatorische Gefäßdurchströmungen können deshalb zuverlässig nur mit Meßgebern registriert werden, die fest mit dem Gefäß verbunden sind. Aus diesem Grunde wurde in der vorliegenden Studie nach Implantation jedes Meßkopfs mindestens 14 Tage gewartet, bevor mit ersten Messungen begonnen wurde. Diese Zeitspanne ist ausreichend, um das feste Einheilen der Meßmanschette um die Nierenarterie zu gewährleisten (63,105).

Auch bei korrekter Lage und fester Einheilung des Meßkopfes um das Gefäß kann es durch eine sich postoperativ im Bereich der Meßstelle entwickelnde Verdickung der Gefäßwand dazu kommen, daß das Durchflußvolumen generell zu niedrig gemessen wird. So führt die Zunahme der Wandstärke zu einer Verringerung der, unter gleichen Strömungsverhältnissen bei dünnerer Gefäßwand abgreifbaren Signalspannung, wodurch ein Empfindlichkeitsverlust des Meßkopfes vorgetäuscht wird (201,203). Um daraus resultierende Verfälschungen der Versuchsergebnisse möglichst gering zu halten wäre es denkbar, daß man nach Abschluß der Untersuchungen jeden Meßkopf in situ nacheicht (Meßzylinder, Stoppuhr), den während des Untersuchungszeitraums insgesamt eingetretenen Empfindlichkeitsverlust errechnet und danach die Meßwerte der Einzelversuche in

Abhängigkeit zur Zeit korrigiert. Ein derartiges Korrekturverfahren ist jedoch nicht unproblematisch, da die postoperative Verdickung der Gefäßwand und damit die Abnahme der Meßkopfempfindlichkeit nicht notwendigerweise kontinuierlich erfolgen und deshalb zeitabhängig korrigierte Meßwerte nicht unbedingt fehlerfreier sind als die Originaldaten. Aus diesem Grunde wurde in der vorliegenden Studie auf eine Nacheichung der Meßköpfe verzichtet, zumal der während der Versuchsserien eventuell eingetretene Empfindlichkeitsverlust sehr wahrscheinlich nur im Bereich von wenigen Prozenten gelegen haben dürfte (105) und eine Änderung der Meßkopfsensitivität während des Einzelversuchs bei einer Versuchsdauer von insgesamt 4 Stunden nicht zu erwarten war.

Außer den beschriebenen methodischen Problemen treten bei der elektromagnetischen Flußmessung häufig auch materialbedingte Komplikationen in Form von Läsionen der Okklusionsmanschette und Brüchen des Flußmeßkabels auf. Während Manschettenläsionen fast ausschließlich auf Materialermüdung zurückzuführen sind, werden Kabeldefekte meistens durch die Versuchstiere selbst verursacht (Kabelabriß etc.). In einigen Fällen kommen Kabeldefekte aber auch dadurch zustande, daß nach längerer Implantationszeit Gewebsflüssigkeit durch die Kabelisolation diffundiert und dadurch das Kabel korrodiert und nachfolgend bricht.

Läsionen der Okklusionsmanschette und Kabelbrüche traten in der vorliegenden Studie bei jeweils zwei der sieben Versuchstiere auf (Tab. 7.1). Während die defekten Okklusionsmanschetten bei den betreffenden Tieren jeweils zum Abbruch der Untersuchungen zwangen, lagen die Kabelbruchstellen jeweils im subcutan verlaufenden Kabelbereich, so daß diese Defekte in Lokalanästhesie behoben werden konnten.

3.2.2 Messung des arteriellen Mitteldrucks und der Herzfrequenz

3.2.2.1 Meßtechnik

Zur Messung des arteriellen Mitteldrucks wurde ein Stat-ham-Druckaufnehmer (P 23 dB) verwendet. Die Registrierung des Drucksignals erfolgte mit der Apparatur, mit der auch das renale Flußsignal aufgezeichnet wurde (Gould Brush M.K. 200 Mehrkanalschreiber, Cleveland, USA). Der Druckaufnehmer und die Punktionskanüle waren über einen konventionellen flüssigkeitsgefüllten Druckmeßkatheter (Lectro-Cath^R) miteinander verbunden.

Vor Beginn der Untersuchungen wurde der Druckaufnehmer für jedes Versuchstier in Rechtsseitenlage auf gleiche Höhe wie die Carotisschlinge gebracht, der Abstand des Stathams zum Versuchstisch dokumentiert und diese Position des Druckaufnehmers für alle Versuche an dem betreffenden Tier beibehalten. Dadurch wurden Meßfehler, resultierend aus eventuell noch vorhandenen Niveauunterschieden zwischen Druckaufnehmer und Punktionskanüle innerhalb der einzelnen Versuchsserien systematisiert.

Die Herzfrequenz wurde durch Auszählen des phasischen Drucksignals ermittelt.

3.2.2.2 Methodendiskussion

Bei der Messung pulsatorischer Druckänderungen mittels eines aus Punktionskanüle, flüssigkeitsgefülltem Katheter und Druckaufnehmer bestehenden Manometersystems stellt sich prinzipiell die Frage, bis zu welcher Pulsfrequenz noch eine exakte Druckmessung möglich ist. Zur Bestimmung dieser Grenzfrequenz müssen die Eigenfrequenz f_0 und der Dämpfungsgrad D des verwendeten Systems bekannt sein. Exakt lassen sich f_0 und D nur mittels spezieller Meßapparaturen ermitteln (192,204), die für die vorliegende Untersuchung jedoch nicht zur Verfügung standen. Näherungsweise können beide Größen aber auch mittels folgender Formeln (192, 204) errechnet werden:

$$f_0 \sim \frac{r}{2} \sqrt{\frac{E'}{\pi \cdot \phi \cdot l}} \quad (\text{Hz}); \quad D \sim \frac{4\eta}{r^3} \sqrt{\frac{l}{E' \cdot \pi \cdot \phi}}$$

Dabei ist

E' = Volumenelastizität des Druckaufnehmers in dyn/cm^5

l = Länge des Katheters samt Punktionskanüle in cm

r = Innenradius des Katheters bzw. der Punktionskanüle in cm

ϕ = Dichte der Flüssigkeit in g/cm^3

η = Viskosität der Flüssigkeit in P (Poise)

Setzt man die Kenndaten des hier verwendeten Manometersystems ($E'=33,3 \times 10^8 \text{ dyn/cm}^5$; $l=104,5 \text{ cm}$; $r=0,05 \text{ cm}$; $\phi=1,0 \text{ g/cm}^3$; $\eta=0,01 \text{ P}$) in diese Formeln ein, dann ergeben sich folgende Näherungen:

$$f_0 \sim 80 \text{ Hz}, \quad D \sim 0,03.$$

Das hier verwendete Manometersystem wies somit eine Eigenfrequenz von etwa 80 Hz auf und war praktisch ungedämpft.

Toleriert man bei der Druckmessung Amplitudenverfälschungen von maximal $\pm 5\%$, dann lassen sich mit ungedämpften Manometern Druckschwankungen bis zu einer Grenzfrequenz von ca. 4% der Manometer-Eigenfrequenz exakt übertragen (192). Die Grenzfrequenz des hier verwendeten Meßsystems betrug damit ca. 3,2 Hz, d.h., in den vorliegenden Versuchen konnten pulsatorische Druckänderungen bis zu einer Grenzfrequenz von 190/min mit ausreichender Genauigkeit registriert werden.

Zur Messung des arteriellen Mitteldrucks wurde bei den Tieren in jedem Einzelversuch die in einem Hauthenkel paratracheal vorverlagerte linke a.carotis communis punktiert. Als Folge der häufigen Punktionen kam es bei 2 Hunden (Tab. 7.1) vor Beendigung der pharmakologischen Untersuchungen zum thrombotischen Verschuß dieses Gefäßes. Deshalb konnte in drei Versuchen mit Pentoxifyllin-Injektion (s. 4.2) und in je einem Versuch mit Injektion von Naftidrofuryl (s. 4.3) und Bencyclan (s. 4.4) der arterielle Druck nicht gemessen und damit auch der renale Gefäßwiderstand nicht berechnet werden. Da bei den betreffenden Tieren jedoch die renalen Implantate noch voll funktionstüchtig waren und das Hauptinteresse dieser Studie den Wirkungen der Prüfsubstanzen auf die renale Hämodynamik und die renale Ausscheidungsfunktion galt, wurden die betreffenden Versuche trotz Nichtbestimmbarkeit dieser beiden Meßgrößen in die Auswertung mit aufgenommen.

3.2.3 Berechnung des renalen Gefäßwiderstandes

Der renale Gefäßwiderstand (RVR*) berechnet sich als Quotient aus effektivem renalem Perfusionsdruck (P_{eff}) und renaler Durchblutung (RBF*) mit P_{eff} gleich Druckdifferenz zwischen Nierenarterie (P_{ar}) und Nierenvene (P_{vr}):

$$RVR = \frac{P_{ar} - P_{vr}}{RBF} \quad (\text{mm Hg/ml})$$

Da der P_{ar} und P_{vr} mit der hier verwendeten Methodik nicht gemessen werden konnten, wurde in Analogie zu anderen tierexperimentellen Untersuchungen (105,133) bei der Widerstandsberechnung der P_{ar} durch den Mitteldruck in der a.carotis communis (P_a) ersetzt und der P_{vr} als eine weitgehend konstant bleibende und quantitativ wenig ins Gewicht fallende Größe vernachlässigt:

$$RVR \sim \frac{P_a}{RBF} \quad (\text{mm Hg/ml})$$

Alle renalen Widerstandswerte eines Hundes sind demzufolge mit einem geringen, individuellen, systematischen Fehler behaftet.

3.2.4 Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate

Die glomeruläre Filtrationsrate wurde mit der Inulin-Clearance bestimmt (4%iges Inulin in 5%iger Glucoselösung). Die Infusion der Clearancesubstanz erfolgte in Analogie zu anderen tierexperimentellen Untersuchungen (105,133,163) zunächst über 10 Minuten mit 150 mg/min kg KG und danach mit 2 mg/min kg KG. Die Harnblase wurde

*) RVR: renal vascular resistance
RBF: renal blood flow

im Abstand von jeweils 20 Minuten geleert. Die zur Messung der Plasmainulinkonzentration notwendigen Blutabnahmen erfolgten zum Beginn des Versuchs und danach regelmäßig alle 30 Minuten.

3.2.5 Bestimmung der Filtrationsfraktion

Die Filtrationsfraktion (FF) bezeichnet das Verhältnis glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zu renalem Plasmafluß (RPF):

$$FF = \frac{GFR}{RPF}$$

Errechnet man den renalen Plasmafluß aus der renalen Durchblutung (RBF) und dem Hämatokrit (Hkt) nach

$$RPF = RBF \left(1 - \frac{Hkt}{100}\right) \text{ (ml/min) ,}$$

dann ergibt sich die Filtrationsfraktion als dimensionslose Zahl aus

$$FF = \frac{GFR}{RBF \left(1 - \frac{Hkt}{100}\right)}$$

Während der Versuche wurde die Filtrationsfraktion im Abstand von 20 Minuten aus den entsprechenden GFR- und Hkt-Werten sowie aus dem Mittelwert der RBF-Messungen während dieses Zeitraums errechnet.

3.2.6 Laborchemische Analytik

Es wurden gemessen

- die Inulinkonzentration in Serum und Urin colorimetrisch (Braun-Autoanalysator),
- die Natrium- und Kaliumkonzentration im Serum flammenphotometrisch (Flammenphotometer Eppendorf),
- die Plasmaosmolalität mittels Gefrierpunktserniedrigung (Osmometer Roebeling),

Der Hämatokrit wurde nach Zentrifugation nomographisch bestimmt.

3.2.7 Normbereiche der Meßvariablen

Als Vergleichsgrundlage für die eigenen Versuchsergebnisse werden in der folgenden Tabelle Meßdaten angegeben, die von anderen Untersuchern (105,133,163,164) unter vergleichbaren experimentellen Bedingungen am wachen, weiblichen Beagle-Hund ermittelt wurden. Unterschiede zu den eigenen Untersuchungen bestehen lediglich im Salzgehalt der jeweils verabreichten Diät (Tab. 3.1).

Tab. 3.1 Normbereiche der Meßparameter (aus 105,133, 163,164)

SR: = salzreiche Diät (14,5 mmol Natrium/kg KG pro Tag);

SR: = salzarme Diät (0,5 mmol Natrium/kg KG pro Tag).

Meßparameter	Normbereiche	Anzahl der Hunde
arterieller Mittel- druck (mmHg)	98 - 124 (SR)	15
	90 - 116 (SA)	11
Herzfrequenz (min ⁻¹)	80 - 132 (SR)	9
	83 - 134 (SA)	13
renale Durchblutung (ml/min g NG*)	2.84-3.92 (SR)	9
	3.10-4.15 (SA)	7
renaler Gefäßwider- stand (mmHg min/ml)	0.52-1.19 (SR)	9
	0.41-1.20 (SA)	7
Urinausscheidung (µl/min g NG)	0.74-14.68 (SR)	18
	0.67-9.76 (SA)	16
glomeruläre Filtra- tionsrate (ml/min g NG)	0.38-0.83 (SR)	17
	0.58-0.71 (SA)	8
Filtrationsfraktion	0.16-0.43 (SR)	9
	0.15-0.39 (SA)	7
Natriumexkretion (µmol/min g NG)	0.23-1.15 (SR)	9
	0.03-0.32 (SA)	7
Kaliumexkretion (µmol/min g NG)	0.03-0.20 (SR)	9
	0.08-0.43 (SA)	7
Hämatokrit (Vol%)	32 - 40 (SR)	5
	34 - 46 (SA)	5
Plasmaosmolalität (mosmol/kg H ₂ O)	289 - 301 (SR)	7
	287 - 301 (SA)	7
*) NG = Nierengewicht		

3.3 Durchführung der Versuche

3.3.1 Vorbemerkungen

Die vorliegenden Versuche wurden ausschließlich an Hunden vorgenommen, die an den Ablauf der Experimente gewöhnt waren (s. 3.1.3) und deren elektromagnetischer Flußmeßkopf über mindestens 14 Tage eingeheilt war (s. 3.2.1.4). Pro Tag wurde nur ein Experiment mit Applikation einer Prüfsubstanz in einer Dosierung durchgeführt, mit den Versuchen wurde regelmäßig gegen 11.00 Uhr vormittags begonnen. Da die Prüfsubstanzen bei uneingeschränkter Nierenfunktion rasch aus dem Organismus eliminiert werden (16,54,59,95), war selbst bei täglicher Durchführung der Versuche nicht zu befürchten, daß es bei den Tieren zur Substanz-Kumulation oder zu Substanz- Interaktionen kommen konnte.

Wesentliche Voraussetzung für den Beginn jedes einzelnen Versuchs war, daß die Tiere zuvor über einen Zeitraum von mindestens 18 Stunden nüchtern waren. Die Einhaltung einer mehrstündigen Fastenperiode wurde als notwendig erachtet, da postprandial die Durchblutung und die wichtigsten Ausscheidungsfunktionen der Niere (Diurese, Natriurese etc.) beim wachen Hund erheblich ansteigen und erst mehrere Stunden später wieder auf Normalwerte zurückkehren. Nach einer Nahrungskarenz von 18 Stunden ist, wie Untersuchungen anderer Autoren zeigen (18,105, 163), nicht mehr mit alimentär-bedingten Änderungen der hier untersuchten Meßparameter zu rechnen.

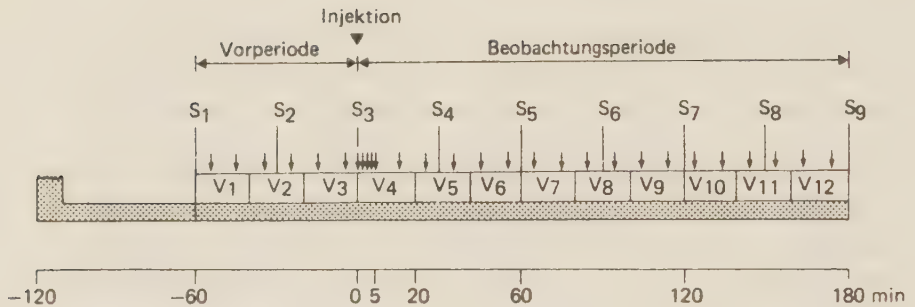
3.3.2 Versuchsablauf

Nach Katheterisierung der Harnblase (Foley-Katheter Silkolatex^R 14-16) wurden die Hunde auf den Versuchstisch gebracht, die Carotisschlinge punktiert und peripher die intravenöse Inulin-Dauerinfusion angelegt. Unter der Voraussetzung, daß die Tiere keinerlei Erregungszeichen zeigten, wurde 60 Minuten später mit dem Versuch begonnen.

Jedes Experiment umfaßte eine einstündige Vorperiode mit anschließender i.v.-Injektion der Prüfsubstanz bzw. der 0,9%igen NaCl-Lösung und eine dreistündige Nachbeobachtungsperiode. Während der gesamten 4-stündigen Versuchszeit wurden die renale Durchblutung, der arterielle Mitteldruck und die Herzfrequenz in 10minütigen Abständen gemessen. Lediglich in den ersten 5 Minuten nach Substanzapplikation erfolgte die Registrierung der hämodynamischen Parameter kontinuierlich, um so unmittelbar nach Substanzgabe auftretende Kreislaufeffekte exakt erfassen zu können. Die injizierten Volumina betrugen jeweils 6 ml, wobei die Prüfsubstanzen nach Bedarf mit 5%iger Glukoselösung verdünnt wurden.

Die Harnblase wurde regelmäßig im Abstand von 20 Minuten über den Blasenverweilkatheter geleert. Die zur laborchemischen Analytik erforderlichen Blutentnahmen erfolgten zum Versuchsbeginn und danach alle 30 Minuten arteriell über den Carotiskatheter. Während der gesamten Versuchsdauer mußten die Tiere ruhig auf der rechten Körperseite liegen. Schematisch ist der Versuchsablauf in Abb. 3.4 dargestellt.

Abb. 3.4 Schema des Versuchsablaufs



↓ : = Messung der Nierendurchblutung, des arteriellen Mitteldrucks und der Herzfrequenz

V_i : = i-te Harnsammelperiode, $i=1 \dots 12$

S_j : = j-te Blutabnahme; $j=1 \dots 9$

 = Inulin-Infusion (Initialinfusion: 150 mg/min kg KG über 10 Min., Erhaltungsinfusion: 2 mg/min kg KG)

3.3.3 Dosierung der Prüfsubstanzen und Substanz- Dosierungs-Reihenfolge in den Versuchsserien

In Analogie zu früheren tierexperimentellen Untersuchungen (80,121,123) wurden die Prüfsubstanzen in folgenden Dosierungen appliziert:

Pentoxifyllin: 3,6 und 9 mg/kg KG

Naftidrofuryl: 2,4 und 6 mg/kg KG

Bencyclan : 2,4 und 6 mg/kg KG

Alle drei Dosierungen jeder Substanz wurden, soweit möglich, bei jedem Hund untersucht. Pro Versuch wurde generell nur ein Pharmakon in einer Dosierung verabreicht, so daß an jedem Tier insgesamt 9 Einzelversuche mit Prüfsubstanz-Applikation durchzuführen waren. Die Festlegung der Substanz- und Dosierungs-Reihenfolge innerhalb der einzelnen Versuchsserien erfolgte nach einem randomisierten Verfahren (168). Zur Ermittlung der biologischen Spontanschwankungen der einzelnen Meßvariablen wurde vor Beginn der phamakologischen Untersuchungen an jedem Tier ein Kontrollversuch mit Applikation von 6 ml isotoner NaCl-Lösung durchgeführt.

Nach Abschluß der Untersuchungen wurde jedes Versuchstier in Thiopental-Narkose durch i.v.-Injektion von 20-40 mval KCl getötet und anschließend sezziert. Um retrospektiv beurteilen zu können, ob während der Untersuchungen normale renale Verhältnisse vorlagen, wurden die Nieren jedes Tieres auf Anomalien, Schrumpfungsprozesse und Infarkte und die Nierenarterien mit Hilfe von Sonden geeigneten Kalibers auf Stenosen hin untersucht.

3.4 Statistik

Zur statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse wurden nur verteilungsfreie Testverfahren angewendet. Das Signifikanzniveau wurde allgemein auf 5% festgesetzt. Lediglich bei Stichproben vom Umfang $n=5$ konnte infolge der geringen Fallzahl die Versuchsauswertung nur auf dem 10%-Signifikanzniveau durchgeführt werden (168).

3.4.1 Statistische Auswertung der Kontrollversuche

Ziel der Kontrollversuche war die Ermittlung der mittleren prozentualen Zufallsschwankungen der hier untersuchten Meßvariablen. Dazu wurde zunächst überprüft, ob die Variablenwerte in den einzelnen Kontrollversuchen jeweils zeitliche Trendfreiheit aufwiesen. Die Prüfung auf Zufallsmäßigkeit der Zeitwertreihen erfolgte mit dem Phasenhäufigkeitstest nach Wallis und Moore (168). Lag Trendfreiheit vor, wurde für jedes der Versuchstiere die individuelle Streuung der Variablenwerte ermittelt und aus der Gesamtheit der Individualstreuungen anschließend die mittlere prozentuale Zufallsschwankung der betreffenden Meßgröße errechnet (168).

Traten in den Versuchen für einzelne Variable Änderungen auf, die das Ausmaß der mittleren Zufallsschwankungen erheblich überschritten, wurden diese im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben (67,168) auf Signifikanz hin überprüft.

3.4.2 Statistische Auswertung der pharmakologischen Untersuchungen

Die Beurteilung des Einflusses der Prüfsubstanzen auf die einzelnen Meßvariablen erfolgte im Tierkollektiv durch intraindividuellen Vergleich der postmedikamentösen Meßwertänderungen mit den Spontanschwankungen der Variablen in den entsprechenden Kontrollversuchen. Der Gang der Testberechnungen gestaltete sich wie folgt:

Sei n die Anzahl der Versuchstiere, bei denen eine der Prüfsubstanzen in einer der angegebenen Dosierungen untersucht wurde (pro Tier je ein Versuch). Sei weiterhin X eine beliebige Meßvariable, X_{Vi} das arithmetische Mittel der Variablenwerte in der 60-minütigen Vorperiode und $X(t)_i$ der Variablenwert zum Zeitpunkt t nach Substanzapplikation im Versuch an Hund Nr. i . Analog bezeichne $\hat{X}_{Vi}$ und $\hat{X}(t)_i$ die entsprechenden Werte im Kontrollversuch des gleichen Tieres. Zur Elimination divergenter Ausgangsniveaus wurde dann zunächst bei jedem der n Versuchstiere die individuelle relative Änderung der Variablen nach Substanzgabe $\Delta_i = X(t)_i - X_{Vi}$ bzw. nach NaCl-Injektion $\hat{\Delta}_i = \hat{X}(t)_i - \hat{X}_{Vi}$ ($i=1..n$) berechnet und anschließend mittels des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben (67,168) bei vorgegebener Irrtumswahrscheinlichkeit α folgende Hypothesen überprüft:

Nullhypothese H_0 : Zwischen den Kollektiven (Δ_i) und $(\hat{\Delta}_i)$, $i=1..n$, bestehen für $p < \alpha$ keine signifikanten Unterschiede, d.h. die zum Zeitpunkt t nach Substanzgabe beobachteten Änderungen von X sind von den spontanen Variablenänderungen zum Zeitpunkt t in den Kontrollversuchen nicht verschieden (kein Behandlungseffekt).

Alternativhypothese H_1 : Zwischen den Kollektiven (Δ_i) und ($\hat{\Delta}_i$), $i=1..n$, bestehen für $p < \alpha$ signifikante Unterschiede, d.h. die postmedikamentösen Änderungen von X zum Meßzeitpunkt t sind von den Spontanschwankungen zum Zeitpunkt t in den Kontrollversuchen verschieden (vorhandener Behandlungseffekt).

Zur Durchführung der Testberechnungen wurden spezielle Datenblätter verwendet, von denen in Abb. 3.5 exemplarisch das Datenblatt zur Auswertung des Verhaltens der renalen Durchblutung in der 15. Minute nach Injektion von 6 mg Naftidrofuryl/kg KG angegeben ist.

Die Prüfung auf Abhängigkeit zweier Meßvariablen erfolgte mit Hilfe des Spearmanschen Rang-Korrelationskoeffizienten (168).

4. Ergebnisse

Die vorliegenden Daten stammen aus insgesamt 67 Einzelversuchen an 7 Hunden: aus 7 Kontrollversuchen mit NaCl-Injektion, 57 Versuchen mit Prüfsubstanz-Injektion und weiteren 3 Versuchen, in denen nur die Lösungsvermittler der drei Prüfsubstanzen appliziert wurden. Als Absolutwerte werden im Text stets das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) zusammen mit der Standardabweichung (SD) angegeben. Signifikante Änderungen der Meßvariablen werden entsprechend dem jeweiligen Signifikanzniveau mit ($p < 0,05$) oder mit ($p < 0,10$) gekennzeichnet.

4.1 Kontrollversuche

4.1.1 Arterieller Mitteldruck, Herzfrequenz, renale Durchblutung und renaler Gefäßwiderstand

Sämtliche hämodynamischen Meßgrößen blieben während der gesamten 4-stündigen Versuchsdauer bei allen 7 Versuchstieren praktisch konstant. Im Mittel betrug der arterielle Mitteldruck der Tiere 106 ± 24 mmHg, die Herzfrequenz 97 ± 26 S/min, die renale Durchblutung $4,04 \pm 0,97$ ml/min g NG und der renale Gefäßwiderstand $0,85 \pm 0,34$ mmHg min/ml. Die mittlere prozentuale Zufallsschwankung des Systemdrucks lag bei $\pm 6,1\%$, die der Herzfrequenz bei $\pm 9,3\%$ und die des renalen Blutflusses bzw. Gefäßwiderstandes bei $\pm 5,2\%$ bzw. $\pm 5,9\%$ (Tab. 7.2).

4.1.2 Urinausscheidung, glomeruläre Filtrationsrate und Filtrationsfraktion

Die Urinausscheidung der Tiere schwankte während der Versuchszeit mit durchschnittlich $\pm 33,6\%$ erheblich. Im Rahmen dieser Zufallsschwankungen fanden sich bei 5 der 7 Versuchstiere keine gerichteten Änderungen der Diurese. Bei 2 Hunden (Nr. 5 und 7) ließ das Harnvolumen dagegen eine mäßig fallende Tendenz erkennen, die statistisch jedoch keine Signifikanz erreichte ($p < 0,05$). Die Urinausscheidung betrug im Tierkollektiv, bezogen auf die Gesamtversuchszeit, durchschnittlich $9,69 \pm 5,17 \mu\text{l/min g NG}$ (Tab. 7.2).

Die glomeruläre Filtrationsrate und die Filtrationsfraktion blieben während der gesamten Versuchsdauer bei allen 7 Hunden unverändert. Im Mittel lag die Filtrathöhe bei $0,76 \pm 0,23 \text{ ml/min g NG}$ und die Filtrationsfraktion bei $0,30 \pm 0,08$. Die mittlere Schwankungsbreite der Filtratwerte betrug während der Versuchsdauer $\pm 11,5\%$ und die der Filtrationsfraktion $\pm 12,2\%$ (Tab. 7.2).

4.1.3 Natrium- und Kaliumausscheidung

Die Natrium- und die Kaliumausscheidung ließen bei den Tieren vor und nach NaCl-Injektion zwar erhebliche Spontanschwankungen, aber keine gerichteten Änderungen erkennen. Bezogen auf die 4-stündige Gesamtbeobachtungszeit betrug die Natriurese im Mittel $0,53 \pm 0,24 \mu\text{mol/min g NG}$ und die Kaliurese im Mittel $0,18 \pm 0,15 \mu\text{mol/min g NG}$. Die mittlere Schwankungsbreite der Natriumexkretion lag bei $\pm 28,2\%$, die der Kaliumexkretion bei $\pm 35,6\%$ (Tab. 7.2).

4.1.4 Hämatokrit und Plasmaosmolalität

Beide Meßparameter blieben über die Versuchsdauer bei allen 7 Hunden konstant. Der Hämatokrit betrug bei einer mittleren Wertestreuung von $\pm 3,5\%$ durchschnittlich $37,2 \pm 4,8$ Vol%, die Plasmaosmolalität bei einer mittleren Wertestreuung von lediglich $\pm 1,5\%$ durchschnittlich $298,8 \pm 3,0$ mmHg/kg H₂O (Tab. 7.15).

4.1.5 Zusammenfassung

Mit Ausnahme der Urinausscheidung blieben sämtliche Untersuchungsparameter während der 4-stündigen Versuchsdauer bei allen 7 Tieren praktisch unverändert. Die Diurese ließ dagegen bei 2 Hunden eine mäßige Reduktionstendenz erkennen, die statistisch jedoch nicht zu sichern war ($p < 0,05$).

Die während der Versuchsdauer beobachteten Spontanschwan-
kungen der hämodynamischen Parameter waren insgesamt gering, die der renalen Exkretionsparameter dagegen zum Teil erheblich. Bezogen auf die 4-stündige Gesamtbeobachtungszeit ergaben sich folgende mittleren prozentualen Zufallsschwankungen:

renale Durchblutung:	$\pm 5,2\%$	Urinausscheidung:	$\pm 33,6\%$
renaler Gefäßwiderstand:	$\pm 5,9\%$	glom.Filtrationsrate:	$\pm 11,5\%$
arterieller Mitteldruck:	$\pm 6,1\%$	Filtrationsfraktion:	$\pm 12,2\%$
Herzfrequenz:	$\pm 9,3\%$	Natriumausscheidung:	$\pm 28,2\%$
		Kaliumausscheidung:	$\pm 35,6\%$

4.2 Pentoxifyllin

Pentoxifyllin wurde in der Dosierung 3 mg/kg KG bei 5 Hunden und in den Dosierungen 6 und 9 mg/kg KG bei 7 Hunden untersucht. Da es bei 2 Tieren vor Beendigung der pharmakologischen Untersuchungen zur Thrombosierung der linken a.carotis communis kam (s. 3.2.2.2), konnte in einem Versuch mit Applikation von 6 mg/kg KG und in zwei Versuchen mit Applikation von 9 mg Pentoxifyllin/kg KG der arterielle Druck nicht gemessen und damit auch der renale Gefäßwiderstand nicht berechnet werden. Infolge der geringen Fallzahlen war deshalb die statistische Auswertung des Verhaltens dieser beiden Meßgrößen in den restlichen 5 Versuchen mit Injektion von 9 mg Pentoxifyllin/kg KG ebenso wie die Auswertung der gesamten Meßergebnisse aus den Versuchen mit Injektion von 3 mg/kg KG (n=5) jeweils nur auf dem 10%-Signifikanzniveau möglich.

4.2.1 Arterieller Mitteldruck und Herzfrequenz

Vorperiode:

	3 mg/kg KG	6 mg/kg KG	9 mg/kg KG
art. Mitteldruck (mmHg)	104 ± 7 (n=5)	116 ± 6 (n=6)	112 ± 7 (n=5)
Herzfrequenz (min ⁻¹)	86 ± 22 (n=5)	95 ± 20 (n=7)	90 ± 15 (n=7)

post appl.: Unmittelbar nach Injektion von 3 mg Pentoxifyllin/kg KG kam es bei 3 von 5 Hunden, nach Injektion von 6 und 9 mg/kg KG bei allen 6 bzw. 5 Hunden zu einer flüchtigen Abnahme des arteriellen Mitteldrucks und gleichzeitig zu einer vorübergehenden Steigerung der Herzfrequenz. Bei

den zwei Tieren, deren Systemdruck nicht gemessen werden konnte, wurde unmittelbar nach Substanzgabe die Herzaktion ebenfalls kurzfristig beschleunigt.

Die initiale Druckabnahme war in jeder der drei Dosierungen nur gering ausgeprägt, war jeweils nur über wenige Sekunden nachweisbar und erwies sich lediglich in den beiden höheren Dosierungen als signifikant. Im Mittel wurde der Systemdruck nach 3 mg Pentoxifyllin/kg KG über ca. 10 Sekunden um -4,6%, nach 6 mg/kg KG über ca. 20 Sekunden um -7,0% ($p < 0,05$) und nach 9 mg/kg KG über ebenfalls ca. 10 Sekunden um -5,8% ($p < 0,1$) gegenüber den Vorwerten gesenkt (Abb. 4.1 /Tab. 7.4).

Der bei Abnahme des Systemdrucks sofort einsetzende Anstieg der Herzfrequenz war dosisabhängig. So stiegen die Frequenzwerte nach 3 mg/kg KG über 30 Sekunden um durchschnittlich +10,7%, nach 6 mg/kg KG über 55 Sekunden um durchschnittlich +16,5% ($p < 0,05$) und nach 9 mg/kg KG über 80 Sekunden um durchschnittlich +18,4% ($p < 0,05$) gegenüber dem Mittelwert vor Substanzgabe an. Danach kehrte die Pulsfrequenz unter 3 und 6 mg/kg KG bei allen Tieren wieder auf den Ausgangswert zurück, während sie unter 9 mg/kg KG bei 3 Hunden über 15 bis 25 Minuten mäßig, aber nicht signifikant ($p < 0,05$) erhöht blieb (Abb. 4.1 /Tab. 7.4).

Außer den beschriebenen Akuteffekten wurden unter Pentoxifyllin keine weiteren gerichteten Änderungen der beiden Herz-Kreislaufparameter gesehen.

4.2.2 Renale Durchblutung und renaler Gefäßwiderstand

Vorperiode:

	3 mg/kg KG	6 mg/kg KG	9 mg/kg KG
renale Durchblutung (ml/min g NG)	3,21 $\pm$ 0,81 (n=5)	3,99 $\pm$ 0,97 (n=7)	3,62 $\pm$ 0,88 (n=7)
renaler Gefäßwider- stand (mmHg min/ml)	0,96 $\pm$ 0,22 (n=5)	0,97 $\pm$ 0,12 (n=6)	1,01 $\pm$ 0,22 (n=5)

post appl.: Unmittelbar nach Injektion von 3 mg Pentoxifyllin/kg KG nahm die renale Durchblutung bei 2 von 5 und nach Injektion von 6 und 9 mg/kg KG jeweils 3 von 7 Hunden zusammen mit dem arteriellen Mitteldruck flüchtig ab. Die Durchblutungsabnahme war prozentual gesehen jeweils geringer als die Drucksenkung ausgeprägt und in keiner der Dosierungen statistisch nachweisbar ($p < 0,10$ für 3 mg/kg KG, $p < 0,05$ für 6 und 9 mg/kg KG). Im Mittel lag die Flußabnahme nach 3 mg/kg KG bei -3,3%, nach 6 mg/kg KG bei -3,9% und nach 9 mg/kg KG bei -2,7%. Die Dauer dieses Effektes betrug in allen Fällen weniger als 10 Sekunden. Der renale Widerstand der Tiere war dabei unter 3 mg/kg KG nicht verändert, unter 6 und 9 mg/kg KG dagegen um durchschnittlich -4,7% bzw. -3,6% gesenkt. Im Vergleich zum Mittelwert vor Substanzgabe war die Widerstandsabnahme jedoch in keiner der beiden Dosierungen signifikant ($p < 0,05$ /Abb. 4.1).

In der Folgezeit wurden unter 3 mg/kg KG bei keinem der Versuchstiere gerichtete Änderungen der renal-hämodynamischen Parameter gesehen. Unter 6 und 9 mg/kg KG fand sich dagegen bei jeweils 2 Hunden eine vorübergehende, geringe Zunahme der renalen Durchblutung und damit korrespondierend eine diskrete Abnahme des renalen Strömungswiderstandes, wobei statistisch jedoch keiner dieser Effekte signifikant war ($p < 0,05$ /Tab. 7.3).

4.2.3 Urinausscheidung

Vorperiode:

	3 mg/kg KG	6 mg/kg KG	9 mg/kg KG
Urinausscheidung	8,87 $\pm$ 4,64	8,84 $\pm$ 4,70	9,48 $\pm$ 3,59
(μ l/min g NG)	(n=5)	(n=7)	(n=7)

post appl.: Das Harnvolumen fiel nach 3 mg Pentoxifyllin /kg KG i.v. bei 4 von 5 Hunden nach 6 und 9 mg/kg KG i.v. bei jeweils allen 7 Hunden zunächst vorübergehend ab. Unabhängig von der injizierten Dosis traten die stärksten Diureseabnahmen überwiegend in der 1. Meßperiode (1. bis 20. Min) nach Substanzgabe auf. Die Abnahme betrug in diesem Meßzeitraum unter 3 mg/kg KG im Mittel -26,3%, unter 6 mg/kg KG im Mittel -36,7% ($p < 0,05$) und unter 9 mg/kg KG im Mittel -36,6% ($p < 0,05$).

In der Folgezeit ließ die Urinausscheidung unter 3 mg/kg KG keine charakteristischen Änderungen erkennen. Unter 6 mg/kg KG fand sich dagegen bei 6 der 7 Hunde und unter 9 mg/kg KG bei allen 7 Hunden ein mäßiger Anstieg der Diurese. Das Maximum dieses Anstiegs wurde bei den Tieren in jeder der beiden Dosierungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten registriert, die Dauer der Diuresezunahme war jeweils unterschiedlich lang. Im Mittel wurde die Urinausscheidung durch 6 mg/kg KG zwischen der 40. und 60. Minute post applicationem um +13,1% ($p < 0,05$) und durch 9 mg/kg KG zwischen der 40. und 80. Minute post applicationem um +36,1% ($p < 0,05$) bei einem Maximalanstieg von +39,2% ($p < 0,05$) gegenüber dem jeweiligen Mittelwert vor Substanzgabe gesteigert (Abb. 4.1 /Tab. 7.5).

4.2.4 Glomeruläre Filtrationsrate und Filtrationsfraktion

Vorperiode:

	3 mg/kg KG	6 mg/kg KG	9 mg/kg KG
glom.Filtrationsrate (ml/min g NG)	0,74 $\pm$ 0,49 (n=5)	0,72 $\pm$ 0,19 (n=7)	0,79 $\pm$ 0,26 (n=7)
Filtrationsfraktion	0,36 $\pm$ 0,06 (n=5)	0,29 $\pm$ 0,05 (n=7)	0,37 $\pm$ 0,05 (n=7)

post appl.: Lediglich bei einem Tier kam es unter 9 mg Pentoxifyllin/kg KG gegen Ende der Versuchszeit zu einer mäßigen, jedoch nicht signifikanten ($p < 0,05$) Abnahme beider Meßgrößen. Bei den übrigen Hunden wurden dagegen unter Pentoxifyllin keine gerichteten Änderungen der glomerulären Filtrationsrate und der Filtrationsfraktion gesehen (Tab. 7.5).

4.2.5 Natrium- und Kaliumausscheidung

Vorperiode:

	3 mg/kg KG	6 mg/kg KG	9 mg/kg KG
Natriumausscheidung (μ mol/min g NG)	0,44 $\pm$ 0,18 (n=5)	0,53 $\pm$ 0,25 (n=7)	0,61 $\pm$ 0,29 (n=7)
Kaliumausscheidung (μ mol/min g NG)	0,13 $\pm$ 0,09 (n=4)	0,12 $\pm$ 0,08 (n=7)	0,08 $\pm$ 0,08 (n=6)

post appl.: Die Natrium- und die Kaliumausscheidung ließen im Tierkollektiv weder intra- noch interindividuell eine Abhängigkeit von Pentoxifyllin im angegebenen Dosierungsbereich erkennen. So fanden sich in jeder der drei Dosierungsgruppen neben periodischen Schwankungen sowohl

Zu-, als auch Abnahmen der Natriurese- bzw. Kaliuresewerte, wobei ein Zusammenhang zwischen Substanzgabe und Änderung der Elektrolytausscheidung in keinem Fall nachweisbar war (Tab. 7.6).

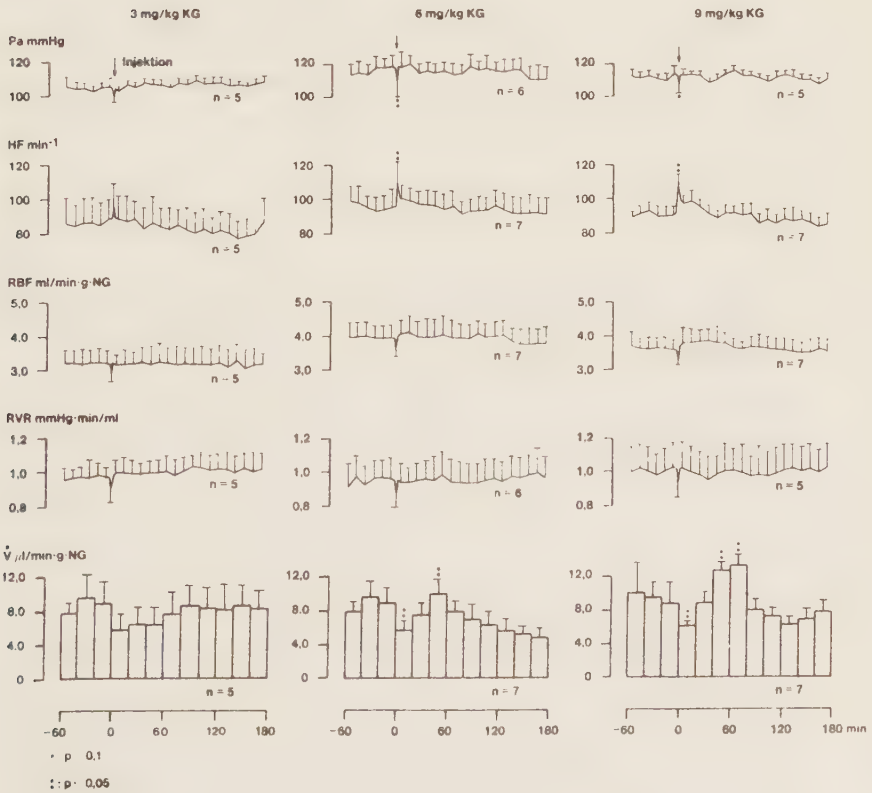
4.2.6 Hämatokrit und Plasmaosmolalität

Vorperiode:

	3 mg/kg KG	6 mg/kg KG	9 mg/kg KG
Hämatokrit	32,6 _± 4,9	36,3 _± 1,1	35,1 _± 3,6
(Vol%)	(n=5)	(n=7)	(n=7)
Plasmaosmolalität	297,9 _± 3,1	298,4 _± 2,0	299,1 _± 2,6
(mmHg/kg H ₂ O)	(n=5)	(n=7)	(n=7)

post appl.: Beide Meßgrößen blieben während der gesamten Beobachtungszeit nach Pentoxifyllin-Injektion bei allen Versuchstieren konstant (Tab. 7.15).

Abb. 4.1 Wirkungen von 3, 6 und 9 mg Pentoxifyllin/kg KG i.v. auf den arteriellen Mitteldruck (P_a), die Herzfrequenz (HF), die renale Durchblutung (RBF), den renalen Gefäßwiderstand (RVR) und die Urinausscheidung ($\dot{V}$); ($\bar{x} \pm \text{SEM}$).



4.2.7 Zusammenfassung

1. Pentoxifyllin hatte in der Dosierung 3 mg/kg KG i.v. keinen Einfluß auf den arteriellen Mitteldruck und die Herzfrequenz. In den Dosierungen 6 und 9 mg/kg KG i.v. führte die Substanz dagegen unmittelbar nach Applikation zu einer 10 bis 20 Sekunden anhaltenden Senkung des arteriellen Mitteldrucks von durchschnittlich -7,0% bzw. -5,8% und gleichzeitig zu einer Beschleunigung der Herzfrequenz von durchschnittlich +16,5% bzw. +18,4%. Die Dauer der Frequenzsteigerung betrug unter 6 mg/kg KG im Mittel 55 Sekunden und unter 9 mg/kg KG im Mittel 80 Sekunden. Mit Ausnahme dieser flüchtigen Kreislaufeffekte wurden unter 6 und 9 mg Pentoxifyllin/kg KG i.v. keine weiteren signifikanten Änderungen der Herz-Kreislaufparameter gesehen.
2. Die renale Durchblutung und der renale Widerstand wurden durch Pentoxifyllin im angegebenen Dosierungsbereich nicht signifikant geändert.
3. Die Urinausscheidung ließ nach 6 und 9 mg Pentoxifyllin/kg KG i.v. zunächst eine Abnahme von im Mittel -36,7% bzw. -36,6% (1. bis 20. Minute post appl.), danach jedoch einen dosisabhängigen Anstieg erkennen. Im Mittel wurde das Harnvolumen unter 6 mg/kg KG über eine Meßperiode (40. bis 60. Minute post appl.) um +13,1% und unter 9 mg/kg KG über 2 Meßperioden (40. bis 80. Minute post appl.) um +36,1% (Maximalwert: +39,2%) gegenüber dem Mittelwert vor Substanzgabe gesteigert. 3 mg Pentoxifyllin/kg KG i.v. setzte bei 4 von 7 Tieren die Diurese nur initial herab, ohne daß dieser Effekt jedoch statistisch nachweisbar war ($p < 0,1$).

4. Die glomeruläre Filtrationsrate und die Filtrationsfraktion wurden ebenso wie die Natrium- und die Kaliumausscheidung durch Pentoxifyllin im untersuchten Dosierungsbereich nicht signifikant beeinflusst.

4.3 Naftidrofuryl

Naftidrofuryl wurde in der Dosierung 2 mg/kg KG i.v. bei 6 und in den Dosierungen 4 und 6 mg/kg KG i.v. bei 7 Hunden verabreicht. Infolge eines thrombotischen Verschlusses der linken a.carotis communis konnte bei einem Tier im Versuch mit Applikation von 6 mg/kg KG der arterielle Druck nicht gemessen und damit auch der renale Strömungswiderstand nicht berechnet werden (s. 3.2.2.2).

4.3.1 Arterieller Mitteldruck und Herzfrequenz

Vorperiode:

	2 mg/kg KG	4 mg/kg KG	6 mg/kg KG
art. Mitteldruck (mmHg)	109 $\pm$ 10 (n=6)	110 $\pm$ 12 (n=7)	108 $\pm$ 15 (n=6)
Herzfrequenz (min ⁻¹)	85 $\pm$ 22 (n=6)	103 $\pm$ 16 (n=7)	88 $\pm$ 18 (n=7)

post appl.: Naftidrofuryl führte in der Dosierung 2 mg/ kg KG i.v. bei 5 Hunden, in den Dosierungen 4 und 6 mg/ kg KG i.v. bei allen 7 bzw. 6 Hunden initial zu einer flüchtigen, dosisabhängigen und signifikanten Abnahme des arteriellen Mitteldrucks. Die Drucksenkung trat in der niedrigsten Dosierung unmittelbar nach, in der mittleren und höchsten Dosierung zum Teil auch schon während des Applikationsvorgangs auf. Mit Abnahme des Mitteldrucks kam es bei den Tieren zu einem sofortigen Anstieg der Herzfrequenz, worauf der Systemdruck jeweils wieder auf die Vorwerte anstieg. Wie schon die Drucksenkungen, so waren auch die Frequenzzunahmen dosisabhängig und signifikant ($p < 0,05$).

Die Abnahme des Systemdrucks betrug nach 2 mg/kg KG i.v. über ca. 10 Sekunden im Mittel -5,9% ($p < 0,05$), nach 4 mg/kg KG i.v. über ca. 20 Sekunden im Mittel -11,6% ($p < 0,05$) und nach 6 mg/kg KG i.v. über ca. 30 Sekunden im Mittel -14,8% ($p < 0,05$; Abb. 4.2). Die gleichzeitig auftretende Pulsfrequenzbeschleunigung lag in ansteigender Dosierung bei durchschnittlich +18,0% ($p < 0,05$), +25,1% ($p < 0,05$) und +34,6% ($p < 0,05$). Die Rückkehr der Frequenzwerte zum Ausgangswert wurde nach 2 mg/kg KG in der Regel innerhalb von 70 Sekunden beobachtet. Nach 4 und 6 mg/kg KG pendelte sich die Pulsfrequenz dagegen im Mittel innerhalb von 110 bzw. 180 Sekunden zunächst auf ein um durchschnittlich +10,0% ($p < 0,05$) bzw. +15,2% ($p < 0,05$) gegenüber den Vorwerten erhöhtes Niveau ein und kehrte erst nach durchschnittlich 15 Minuten wieder auf etwa die Ausgangswerte zurück (Abb. 4.2). Mit Ausnahme dieser Akuteffekte wurden unter Naftidrofuryl keine weiteren signifikanten Änderungen der beiden Kreislaufparameter gesehen (Abb. 4.2 / Tab. 7.8).

4.3.2 Renale Durchblutung und renaler Gefäßwiderstand

Vorperiode:

	2 mg/kg KG	4 mg/kg KG	6 mg/kg KG
renale Durchblutung (ml/min g NG)	3,61 $\pm$ 1,45 (n=6)	3,58 $\pm$ 0,65 (n=7)	3,93 $\pm$ 1,15 (n=7)
renaler Gefäßwider- stand (mmHg min/ml)	0,98 $\pm$ 0,35 (n=6)	0,93 $\pm$ 0,26 (n=7)	0,83 $\pm$ 0,26 (n=6)

post appl.: Sowohl die renale Durchblutung als auch der renale Gefäßwiderstand ließen unter 2,4 und 6 mg Naftidrofuryl/kg KG einen biphasischen Effekt erkennen. Unmittelbar nach, zum Teil auch schon während des Injektionsvorgangs kam es zunächst zu einem flüchtigen Abfall beider Meßgrößen (Soforteffekt), dem ab der 5. bis 15. Minute post applicationem jedoch ein langanhaltender Anstieg der Nierendurchblutung und damit korrespondierend eine langanhaltende Abnahme des renalen Gefäßwiderstandes (Späteffekt) folgten. Sowohl der Sofort- als auch der Späteffekt waren jeweils dosisabhängig und ließen sich statistisch nur in den beiden höheren Dosierungen nachweisen ($p < 0,05$).

Soforteffekt: Eine initiale flüchtige Abnahme der renalen Durchblutung wurde nach 2 mg/kg KG i.v. bei 5 von 6 Hunden, nach 4 mg/kg KG i.v. bei 6 von 7 Hunden und nach 6 mg/kg KG i.v. bei allen 7 Hunden gesehen (Tab. 7.7). Die Flußabnahme trat jeweils synchron mit der Abnahme des arteriellen Mitteldrucks auf und betrug in ansteigender Dosierung im Mittel -5,0%, -7,8% ($p < 0,05$) und -9,1% ($p < 0,05$). Die Dauer dieses Effekts lag nach 2 mg/kg KG im Mittel bei 10 Sekunden und nach 4 und 6 mg/kg KG im Mittel bei jeweils 20 Sekunden (Abb. 4.2). Da die renale Flußgröße jeweils prozentual geringer und auch zeitlich kürzer als der Systemdruck gesenkt wurde, war der renale Ström-

mungswiderstand bei den Tieren nach 2 mg/kg KG über ca. 10 Sekunden um durchschnittlich -2,3%, nach 4 mg/kg KG über ca. 20 Sekunden um durchschnittlich -4,4% ($p < 0,05$) und nach 6 mg/kg KG über ca. 30 Sekunden um durchschnittlich -6,2% ($p < 0,05$) gegenüber dem Mittelwert vor Substanzgabe erniedrigt (Abb. 4.2).

Späteeffekt: Ab der 5. bis 15. Minute post applicationem fand sich unter 2 mg/kg KG bei 3 von 6 Hunden, unter 4 mg/kg KG bei 6 von 7 Hunden und unter 6 mg Naftidrofuryl/kg KG bei allen 7 Hunden ein langanhaltender Anstieg der renalen Durchblutung (Tab. 7.7). Da der arterielle Mitteldruck bei den betreffenden Tieren nicht geändert wurde, resultierte rechnerisch aus der Zunahme der renalen Flußgröße eine Abnahme des renalen Strömungswiderstandes. Statistisch nachweisbar waren nur die Wirkungen von 4 und 6 mg/kg KG Naftidrofuryl ($p < 0,05$).

Die Zunahme der Nierendurchblutung betrug im Tierkollektiv unter 4 mg/kg KG mindestens +9,1% und höchstens +31,8%, unter 6 mg/kg KG mindestens +18,6% und höchstens +46,6%. Die Flußsteigerung war unter 4 mg/kg KG in allen Fällen über mindestens 35 Minuten, unter 6 mg/kg KG über mindestens 65 Minuten nachweisbar und hielt in der niedrigeren der beiden Dosierungen bei 2, in der höheren bei 3 Hunden bis zum Ende der Versuchszeit an. Im Mittel wurde die Nierendurchblutung unter 4 mg/kg KG über 30 Minuten um +10,6% ($p < 0,05$) und unter 6 mg/kg KG über 80 Minuten um +17,7% ($p < 0,05$) gesteigert. Die maximale Flußzunahme betrug dabei unter 4 mg/kg KG im Mittel +13,4% (25. Min. post appl.) und unter 6 mg/kg KG im Mittel +21,7% (35. Min. post appl./Abb. 4.2).

Mit Zunahme der renalen Flußgröße war der renale Strömungswiderstand unter 4 mg/kg KG i.v. über 30 Minuten um durchschnittlich -8,8% ($p < 0,05$ /Maximalwert: -12,3% in der 25. Min. post appl.) und unter 6 mg/kg KG i.v.

über 80 Minuten um durchschnittlich -19,0% ($p < 0,05$ /Maximalwert: -21,6% in der 35. Min. post appl.) gegenüber dem Mittelwert vor Injektion erniedrigt (Abb. 4.2 /Tab. 7.7).

4.3.3 Urinausscheidung

Vorperiode:

	2 mg/kg KG	4 mg/kg KG	6 mg/kg KG
Urinausscheidung	8,01 $\pm$ 3,60	8,88 $\pm$ 4,76	8,78 $\pm$ 4,27
(μ l/min g NG)	(n=6)	(n=7)	(n=6)

post appl.: Nach 2 mg Naftidrofuryl/kg KG i.v. kam es bei 5 von 6 Hunden, nach 4 und 6 mg/kg KG i.v. bei allen 7 bzw. 6 Hunden zunächst zu einer nicht dosisabhängigen Abnahme des Harnvolumens. Unabhängig von der applizierten Dosis traten die stärksten Abnahmen überwiegend in der 1. Meßperiode (1. bis 20. Min) nach Substanzgabe auf. Im Mittel nahm die Diurese in diesem Meßzeitraum unter 2 mg/kg KG um -34,4% ($p < 0,05$), unter 4 mg/kg KG um -35,2% ($p < 0,05$) und unter 6 mg/kg KG um -23,8% ($p < 0,05$) ab.

In der Folgezeit wurde die Urinausscheidung unter 2 mg/kg KG bei keinem der Tiere geändert. Unter 4 mg/kg KG stieg das Harnvolumen dagegen bei 6 von 7 Hunden und unter 6 mg/kg KG bei allen 6 Hunden signifikant an. Der Diureseanstieg war in beiden Dosierungen jeweils unterschiedlich stark ausgeprägt und korrelierte mit der Zunahme der renalen Durchblutung ($p < 0,05$). Im Mittel lag das Harnvolumen nach 4 mg/kg KG zwischen der 40. und 60. Minute um +26,7% ($p < 0,05$) und nach 6 mg/kg KG zwischen der 40. und 80. Minute um +56,7% ($p < 0,05$) bei einem Maximalanstieg von +63,2% über dem entsprechenden Mittelwert der Vorperiode (Abb. 4.2 /Tab. 7.9).

4.3.4 Glomeruläre Filtrationsrate und Filtrationsfraktion

Vorperiode

	2 mg/kg KG	4 mg/kg KG	6 mg/kg KG
glom.Filtrationsrate	0,74 $\pm$ 0,24	0,74 $\pm$ 0,19	0,75 $\pm$ 0,15
(ml/min g NG)	(n=6)	(n=7)	(n=6)
Filtrationsfraktion	0,34 $\pm$ 0,04	0,33 $\pm$ 0,07	0,31 $\pm$ 0,05
	(n=6)	(n=7)	(n=6)

post appl.: Die glomeruläre Filtrationsrate ließ bei den Tieren unter Naftidrofuryl zum Teil zwar erhebliche Schwankungen, aber keine signifikanten Änderungen erkennen (Tab. 7.9).

Hinsichtlich der Filtrationsfraktion errechnete sich dagegen unter 4 mg/kg KG i.v. bei 6 von 7 Hunden und unter 6 mg/kg KG i.v. bei allen Hunden (n=6) eine mäßige Abnahme, die im wesentlichen aus der Zunahme der renalen Durchblutungsgröße resultierte (s. 4.3.2).

Im Mittel wurde die Filtrationsfraktion nach 4 mg/kg KG über zwei Meßperioden (40 Min.) um -17,1% ($p < 0,05$) und nach 6 mg/kg KG über vier Meßperioden (80 Min.) um -31,2% ($p < 0,05$) gegenüber dem Mittelwert der Vorperiode herabgesetzt. 2 mg Naftidrofuryl/kg KG i.v. beeinflusste die Filtrationsfraktion dagegen nicht (Tab. 7.9).

4.3.5 Natrium- und Kaliumausscheidung

Vorperiode

	2 mg/kg KG	4 mg/kg KG	6 mg/kg KG
Natriumausscheidung ($\mu\text{mol}/\text{min g NG}$)	$0,52 \pm 0,35$ (n=6)	$0,66 \pm 0,43$ (n=7)	$0,62 \pm 0,22$ (n=6)
Kaliumausscheidung ($\mu\text{mol}/\text{min g NG}$)	$0,03 \pm 0,02$ (n=5)	$0,27 \pm 0,25$ (n=5)	$0,13 \pm 0,12$ (n=6)

post appl.: Wie schon in der Vorperiode, so schwankte auch nach Substanzinjektion die Elektrolytausscheidung der Tiere zum Teil erheblich. Im Rahmen dieser Schwankungen ließ die Natriurese in jeder Dosierung bei 3 Hunden eine abnehmende Tendenz erkennen, die statistisch jedoch in keinem Fall zu sichern war ($p < 0,05/\text{Tab. 7.10}$).

Die Kaliumausscheidung wies unter Naftidrofuryl in der Mehrzahl der Versuche ebenfalls eine mäßige, aber nicht signifikante Reduktionstendenz auf ($p < 0,1$). So wurde eine Abnahme der Kaliurese unter 2 mg/kg KG in 2 von 5, unter 4 mg/kg KG in allen 5 und unter 6 mg/kg KG in 3 von 6 Versuchen gesehen. Lediglich in einem Experiment mit Injektion von 6 mg/kg KG fand sich eine vorübergehende Zunahme der Kaliumausscheidung (Tab. 7.10).

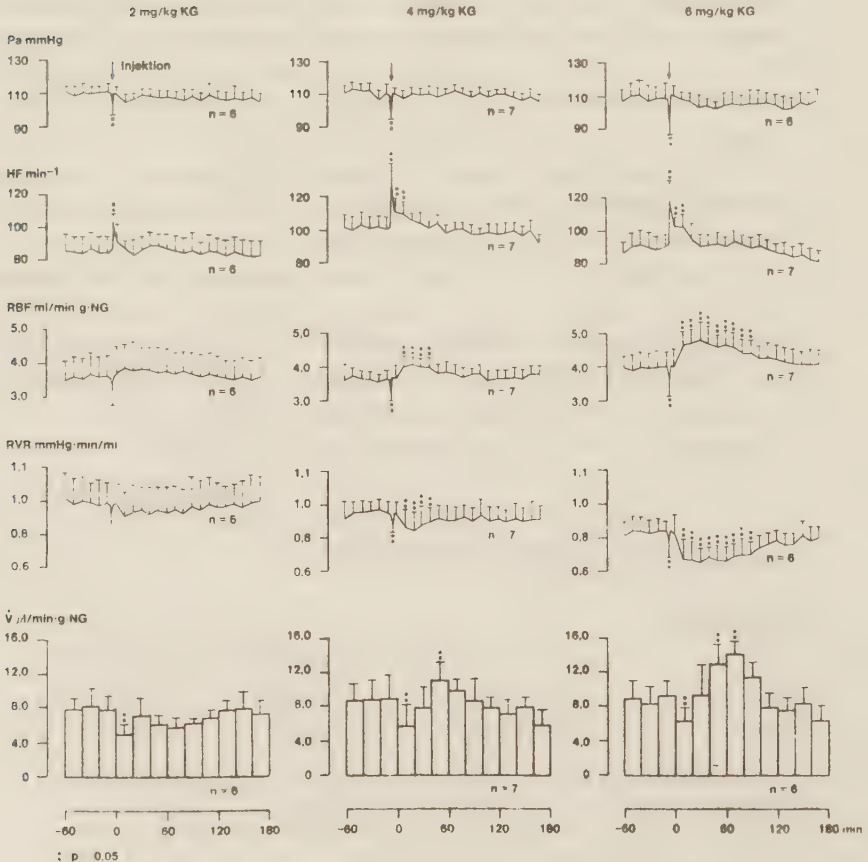
4.3.6 Hämatokrit und Plasmaosmolalität

Vorperiode:

	2 mg/kg KG	4 mg/kg KG	6 mg/kg KG
Hämatokrit (Vol%)	$35,6 \pm 4,2$ (n=6)	$36,4 \pm 4,1$ (n=7)	$35,9 \pm 3,4$ (n=7)
Plasmaosmolalität (mmHg/kg H ₂ O)	$299,4 \pm 4,0$ (n=6)	$298,3 \pm 2,1$ (n=7)	$299,2 \pm 2,8$ (n=7)

post appl.: Naftidrofuryl beeinflusste bei den Tieren weder den Hämatokrit noch die Plasmaosmolalität (Tab. 7.15).

Abb. 4.2: Wirkungen von 2, 4 und 6 mg Naftidrofuryl/kg KG i.v. auf den arteriellen Mitteldruck (P_a), die Herzfrequenz (HF), die renale Durchblutung (RBF), den renalen Gefäßwiderstand (RVR) und die Urinausscheidung ($\dot{V}$); ($\bar{x} \pm \text{SEM}$).



4.3.7 Zusammenfassung

1. Naftidrofuryl bewirkte im hier untersuchten Dosierungsbereich von 2, 4 und 6 mg/kg KG unmittelbar nach i.v.-Injektion einen 10 bis 30 Sekunden anhaltenden Abfall des arteriellen Mitteldruckes von durchschnittlich -5,9%, -11,6% bzw. -14,5%. Mit Abfall des Systemdruckes kam es zu einem sofortigen, dosisabhängigen Anstieg der Herzfrequenz von im Mittel +18,0%, +25,1% bzw. +34,6%, der in dieser Ausprägung über durchschnittlich 70, 110 bzw. 180 Sekunden nachweisbar war. Danach kehrten die Frequenzwerte unter 2 mg Naftidrofuryl/kg KG wieder auf das Ausgangsniveau zurück, während sie unter 4 und 6 mg/kg KG über 15 Minuten um durchschnittlich +10,0% bzw. +15,2% gegenüber dem Mittelwert vor Substanzgabe erhöht blieben. Außer diesen Akuteffekten wurden unter Naftidrofuryl keine weiteren signifikanten Änderungen der beiden Kreislaufgrößen gesehen.
2. Die renale Durchblutung und der renale Gefäßwiderstand ließen nach i.v.-Injektion von 2 mg Naftidrofuryl/kg KG keine signifikanten Änderungen erkennen. Nach 4 und 6 mg/kg KG i.v. fand sich dagegen zunächst über ca. 20 Sekunden eine Abnahme der renalen Flußgröße von durchschnittlich -7,0% bzw. -9,1%, die jeweils synchron mit dem postmedikamentös beobachteten Abfall des Systemdrucks auftrat. Der renale Strömungswiderstand war während der Flußabnahme unter 4 mg/kg KG um durchschnittlich -4,4% und unter 6 mg/kg KG um durchschnittlich -6,2% erniedrigt. Ab der 5. bis 15. Minute post applicationem führte Naftidrofuryl in der Dosierung 4 mg/kg KG über 30 Minuten zu einer Steigerung der Nierendurchblutung von durchschnittlich +10,6% und in der Dosierung 6 mg/kg KG über 80 Minuten zu einer Durchblutungssteigerung

von durchschnittlich +17,5%. Das Maximum der Flußzunahme betrug in der niedrigeren der beiden Dosierungen im Mittel +13,4%, in der höheren im Mittel +21,7%. Während der Durchblutungszunahme war der renale Gefäßwiderstand unter 4 mg/kg KG um durchschnittlich -8,8% und unter 6 mg/kg KG um durchschnittlich -19,0% gegenüber dem Mittelwert vor Substanzgabe erniedrigt.

3. Die Urinausscheidung wurde nach i.v.-Injektion von 2, 4 und 6 mg Naftidrofuryl/kg KG zunächst über eine Meßperiode (20 Min.) um durchschnittlich -34,4%, -35,2% bzw. -23,8% herabgesetzt. In der Folgezeit kam es unter 2 mg/kg KG zu keinen weiteren Änderungen, unter 4 und 6 mg/kg KG dagegen zu einem dosisabhängigen Anstieg der Diurese. Die Zunahme des Harnvolumens betrug unter 4 mg/kg KG zwischen der 40. und 60. Versuchsminute im Mittel +26,7% und unter 6 mg/kg KG zwischen der 40. und 80. Versuchsminute im Mittel +56,7% (Maximalanstieg +63,2%) und korrelierte in beiden Dosierungen mit der gleichzeitig beobachteten Zunahme der renalen Flußgröße ($p < 0,05$).
4. Die glomeruläre Filtrationsrate wurde durch Naftidrofuryl im angegebenen Dosierungsbereich nicht signifikant beeinflusst. Die Filtrationsfraktion nahm dagegen nach 4 mg/kg KG i.v. über 2 Meßperioden (40. Min.) um durchschnittlich -17,1% und nach 6 mg/kg KG i.v. über 4 Meßperioden (80 Min.) um durchschnittlich -31,2% ab.
5. Die Natrium- und die Kaliumausscheidung wurden durch Naftidrofuryl im untersuchten Dosierungsbereich nicht signifikant geändert.

4.4 Bencyclan

Da bei zwei Versuchstieren die Untersuchungen wegen defekter Implantate vorzeitig abgebrochen werden mußten (Tab. 7.1), konnte Bencyclan in den Dosierungen 2, 4 und 6 mg/kg KG nur bei insgesamt fünf Hunden verabreicht werden. Bei einem der Tiere konnte außerdem wegen eines thrombotischen Verschlusses der linken a.carotis communis im Versuch mit Injektion von 2 mg Bencyclan/kg KG der arterielle Systemdruck nicht gemessen und damit auch der renale Gefäßwiderstand nicht bestimmt werden. Aufgrund der geringen Versuchsanzahl ließen sich die Untersuchungsergebnisse für n=5 statistisch nur auf dem 10%-Signifikanzniveau auswerten, während für n=4 die statistische Auswertung der Meßdaten generell nicht möglich war (171).

4.4.1 Arterieller Mitteldruck und Herzfrequenz

Vorperiode:

	2 mg/kg KG	4 mg/kg KG	6 mg/kg KG
art. Mitteldruck (mmHg)	98 $\pm$ 9 (n=4)	108 $\pm$ 7 (n=5)	107 $\pm$ 12 (n=5)
Herzfrequenz (min ⁻¹)	84 $\pm$ 14 (n=5)	81 $\pm$ 16 (n=5)	83 $\pm$ 16 (n=5)

post appl.: 2 mg Bencyclan/kg KG i.v. hatte keinen Einfluß auf den arteriellen Mitteldruck und die Herzfrequenz. In den Dosierungen 4 und 6 mg/kg KG führte die Substanz dagegen unmittelbar nach i.v.-Injektion bei 2 bzw. 3 Hunden über ca. 10 Sekunden zu einer flüchtigen Abnahme des arteriellen Mitteldrucks, die mit einem sofortigen

Anstieg der Herzfrequenz verbunden war. Bei den Tieren, deren Systemdruck unverändert blieb, wurde nach Substanzgabe regelmäßig ebenfalls eine Pulsbeschleunigung gefunden (Tab. 7.12). Statistisch erwies sich die Frequenzzunahme nach 4 mg/kg KG mit im Mittel +9,8% über 40 Sekunden und nach 6 mg/kg KG mit im Mittel +13,7% über 70 Sekunden als signifikant, während die Abnahme des Mitteldrucks in keiner Dosierung statistisch nachweisbar war ($p < 0,1$ /Abb. 4,3).

Im weiteren Versuchsverlauf wurde die Herzfrequenz bei keinem der Tiere geändert. Der arterielle Mitteldruck ließ dagegen unter 4 mg/kg KG bei 2 und unter 6 mg/kg KG bei allen 5 Hunden einen temporären Anstieg erkennen, der jedoch nur für 6 mg/kg KG zwischen der 5. bis 15. Minute post applicationem statistische Signifikanz erreichte ($p < 0,1$). Der Druckanstieg betrug während dieses Zeitraums im Mittel +8,6% (Abb. 4.3 /Tab. 7.12).

4.4.2 Renale Durchblutung und renaler Gefäßwiderstand

Vorperiode:

	2 mg/kg KG	4 mg/kg KG	6 mg/kg KG
renale Durchblutung (ml/min g NG)	3,49±0,61 (n=5)	3,50±0,59 (n=5)	3,69±1,07 (n=5)
renaler Gefäßwider- stand (mmHg min/ml)	0,86±0,22 (n=4)	0,88±0,25 (n=5)	0,86±0,23 (n=5)

post appl.: Unmittelbar nach i.v.-Injektion von 4 und 6 mg Bencyclan/kg KG kam es bei den 2 bzw. 3 Hunden, deren systemischer Druck postmedikamentös kurzfristig abfiel, zu

einer kurzfristigen Senkung der renalen Durchblutung. Die Flußabnahme war prozentual gesehen jeweils geringer als die Druckabnahme ausgeprägt, so daß sich für den renalen Strömungswiderstand eine geringgradige Abnahme errechnete (Tab. 7.11). Da bei den übrigen Tieren die renale Flußgröße nicht geändert wurde, ließ sich im Tiergesamtkollektiv ein Einfluß der Substanz auf die renale Hämodynamik in der frühen postmedikamentösen Phase statistisch jedoch nicht sichern ($p < 0,1$).

Ab der 5. bis 15. Minute nach Injektionsende führte Ben-cyclan in der Dosierung 2 mg/kg KG bei 2 Hunden und in den Dosierungen 4 und 6 mg/kg KG bei allen 5 Hunden zu einer langanhaltenden Erniedrigung der renalen Durchblutung mit gleichzeitiger Erhöhung des renalen Gefäßwiderstandes (Tab. 7.11). Während die renal-hämodynamischen Effekte für 2 mg/kg KG statistisch nicht zu sichern waren, erwies sich die Abnahme der renalen Flußgröße für 4 mg/kg KG zwischen der 15. und 25. Minute und für 6 mg/kg KG zwischen der 5. und 45. Minute post applicationem als signifikant ($p < 0,1$). Die Durchblutungsabnahme betrug dabei unter 4 mg/kg KG im Mittel -10,7% und unter 6 mg/kg KG im Mittel -12,7% bei einem Maximalwert von -14,3% in der 25. Minute post applicationem (Abb. 4.3c). Während der Flußabnahme war der renale Strömungswiderstand unter 4 mg/kg KG über 20 Minuten um durchschnittlich +13,6% ($p < 0,1$ /Maximalwert: +14,7%) und unter 6 mg/kg KG über 40 Minuten um durchschnittlich +18,7% ($p < 0,1$ /Maximalwert: 20,6%) gegenüber dem Mittelwert vor Substanzabgabe erhöht (Abb. 4.3 /Tab. 7.11). Der erhebliche Anstieg des Strömungswiderstandes unter 6 mg/kg KG resultierte rechnerisch aus der Tatsache, daß während der renalen Flußabnahme der arterielle Mittel-druck zeitweise erhöht war (s. 4.4.1).

4.4.3 Urinausscheidung

Vorperiode:

	2 mg/kg KG	4 mg/kg KG	6 mg/kg KG
Urinausscheidung	8,13 $\pm$ 3,62	10,85 $\pm$ 5,53	9,01 $\pm$ 5,87
(μ l/min g NG)	(n=5)	(n=5)	(n=5)

post appl.: Das Harnvolumen wurde unter 2 mg Bencyclan/kg KG i. v. bei 3 Hunden und unter 4 und 6 mg/kg KG i.v. bei jeweils 4 von 5 Hunden herabgesetzt (Tab. 7.13). Das Minimum der Ausscheidungswerte wurde bei den Tieren in jeder der beiden Dosierungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten registriert, die Dauer der Diureseabnahme war jeweils unterschiedlich lang. Zwischen der Abnahme des Harnvolumens und der gleichzeitig vorhandenen Abnahme der Nierendurchblutung bestand bei den betreffenden Tieren keine Korrelation ($p < 0,1$).

Die aus den Einzelkurven erstellte Mittelwertkurve der Diurese ließ nach 2 mg/kg KG über eine Meßperiode (20 Min.) eine Abnahme von -28,2%, nach 4 mg/kg KG über 3 Meßperioden (60 Min.) eine Abnahme von bis zu -47,3% und nach 6 mg/kg KG über 4 Meßperioden (80 Min.) eine Abnahme von bis zu -39,6% erkennen (Abb. 4.3). Da bei einem Hund unter Bencyclan keine Änderungen der Urinausscheidung auftraten, ließ sich im Tiergesamtkollektiv ein antidiuretischer Effekt von Bencyclan statistisch jedoch nicht sichern ($p < 0,1$).

4.4.4 Glomeruläre Filtrationsrate und Filtrationsfraktion

Vorperiode:

	2 mg/kg KG	4 mg/kg KG	6 mg/kg KG
glom.Filtrationsrate (ml/min g NG)	$0,73 \pm 0,13$ (n=5)	$0,75 \pm 0,15$ (n=5)	$0,78 \pm 0,18$ (n=5)
Filtrationsfraktion	$0,32 \pm 0,06$ (n=5)	$0,34 \pm 0,05$ (n=5)	$0,32 \pm 0,04$ (n=5)

post appl.: Lediglich bei einem Hund kam es unter Bencyclan im hier untersuchten Dosierungsbereich zu einem mäßigen Anstieg der glomerulären Filtrationsrate, während bei den übrigen Tieren keine gerichteten Änderungen dieser Meßgröße gesehen wurden (Tab. 7.13).

Die Filtrationsfraktion ließ unter Bencyclan in der Mehrzahl der Versuche eine ansteigende Tendenz erkennen, die jedoch statistisch in keiner der drei Dosierungen nachweisbar war ($p < 0,1$, Tab. 7.13).

4.4.5 Natrium- und Kaliumausscheidung

Vorperiode:

	2 mg/kg KG	4 mg/kg KG	6 mg/kg KG
Natriumausscheidung ($\mu\text{mol/min g NG}$)	$0,46 \pm 0,21$ (n=5)	$0,46 \pm 0,29$ (n=5)	$0,60 \pm 0,32$ (n=5)
Kaliumausscheidung ($\mu\text{mol/min g NG}$)	$0,10 \pm 0,07$ (n=5)	$0,12 \pm 0,13$ (n=5)	$0,14 \pm 0,10$ (n=5)

post appl.: Die Elektrolytausscheidung schwankte bei den Tieren während der gesamten 3stündigen Beobachtungszeit nach Bencyclan-Injektion erheblich. Ausmaß und zeitlicher Ablauf dieser Schwankungen ließen jedoch weder für die Natrium- noch für die Kaliumausscheidung eine Abhängigkeit von Bencyclan im untersuchten Dosierungsbereich erkennen (Tab. 7.14).

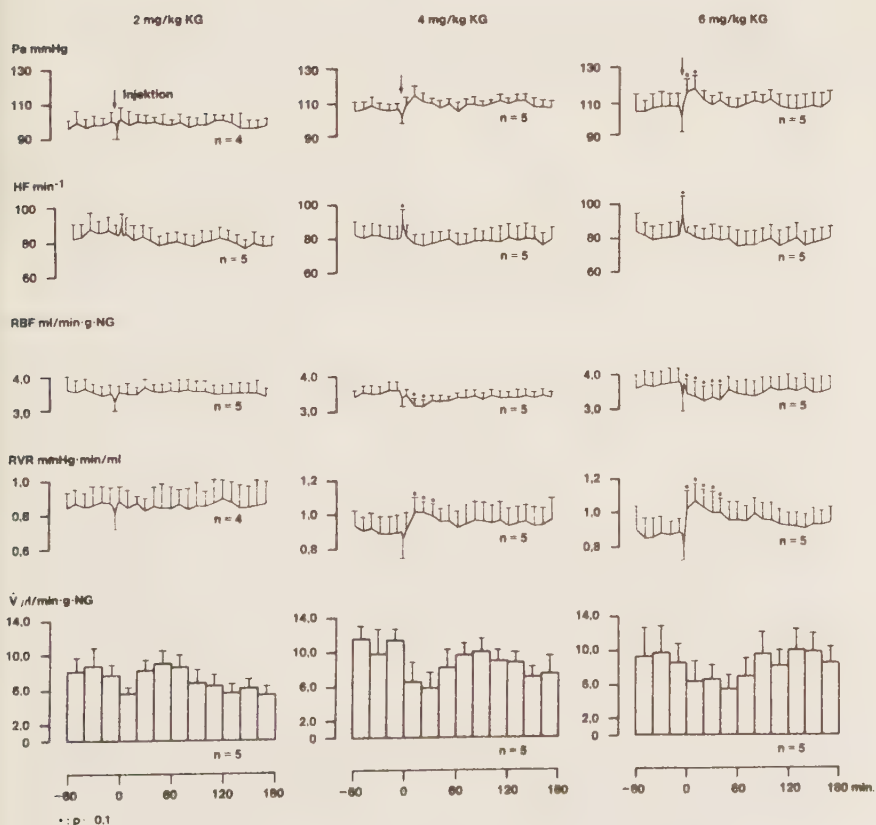
4.4.6 Hämatokrit und Plasmaosmolalität

Vorperiode:

	2 mg/kg KG	4 mg/kg KG	6 mg/kg KG
Hämatokrit (Vol%)	33,2 $\pm$ 3,4 (n=5)	35,3 $\pm$ 4,3 (n=5)	32,7 $\pm$ 6,1 (n=5)
Plasmaosmolalität (mmHg/kg H ₂ O)	298,7 $\pm$ 2,1 (n=5)	289,0 $\pm$ 3,9 (n=5)	301,1 $\pm$ 3,0 (n=5)

post appl.: Bencyclan hatte im angegebenen Dosierungsbereich keinen Einfluß auf den Hämatokrit und die Plasmaosmolalität (Tab. 7.15).

Abb. 4.3 Wirkungen von 2, 4 und 6 mg Bencyclan/kg KG i.v. auf den arteriellen Mitteldruck (P_a), die Herzfrequenz (HF), die renale Durchblutung (RBF), den renalen Gefäßwiderstand (RVR) und die Urinausscheidung ($\dot{V}$); ($\bar{x} \pm \text{SEM}$).



4.4.7 Zusammenfassung

1. Bencyclan verhielt sich in der Dosierung 2 mg/kg KG i.v. Blutdruck- und Herzfrequenz-neutral. In den Dosierungen 4 und 6 mg/kg KG i.v. führte die Substanz dagegen unmittelbar nach Injektionsende über durchschnittlich 40 bzw. 70 Sekunden zu einer Beschleunigung der Pulsfrequenz von im Mittel +9,8% bzw. +13,7%. Kurz vor, zum Teil auch schon gleichzeitig mit dem Frequenzanstieg wurde unter 4 mg/kg KG i.v. bei 2 und unter 6 mg/kg KG i.v. bei 3 von 5 Hunden eine flüchtige Abnahme des arteriellen Mitteldrucks gesehen, die statistisch jedoch in keiner der beiden Dosierungen gesichert werden konnte ($p < 0,1$). In der Folgezeit fand sich unter 6 mg/kg KG zwischen der 5. und 15. Minute post applicationem ein Anstieg des arteriellen Mitteldrucks von durchschnittlich +8,6%, ohne daß dabei die Herzfrequenz geändert wurde.
2. Die renale Durchblutung wurde durch 4 mg Bencyclan/kg KG i.v. über 10 Minuten um durchschnittlich -10,7% und durch 6 mg/kg KG i.v. über 40 Minuten um durchschnittlich -12,7% (Maximalwert: -14,3%) gegenüber dem Mittelwert vor Substanzgabe herabgesetzt. Der renale Gefäßwiderstand war dabei unter 4 mg/kg KG über 20 Minuten um durchschnittlich +13,6% und unter 6 mg/kg KG über 40 Minuten um durchschnittlich +18,7% erhöht. 2 mg Bencyclan/kg KG i.v. hatte keinen Einfluß auf die renale Hämodynamik.
3. Trotz eines bei einigen Versuchstieren zu beobachtenden antidiuretischen Effekts ließ sich statistisch ein Einfluß von Bencyclan auf die Urinausscheidung nicht sichern ($p < 0,1$).

4. Die glomeruläre Filtrationsrate und die Filtrationsfraktion wiesen ebenso wie die Natrium- und die Kaliumausscheidung unter 2, 4 und 6 mg Bencyclan/kg KG i.v. zum Teil zwar erhebliche Schwankungen, aber keine signifikanten Änderungen auf.

4.5 Häodynamische Wirkungen der Substanz-Lösungsvermittler und Einfluß der Injektionsgeschwindigkeit auf das postmedikamentöse Verhalten der häodynamischen Meßvariablen

Da Naftidrofuryl, Pentoxifyllin und zum Teil auch Bencyclan unmittelbar nach i.v.-Kurzzeitinjektion (30 Sekunden) einen flüchtigen Abfall des arteriellen Mitteldrucks und gleichzeitig eine vorübergehende Steigerung der Pulsfrequenz bewirkten, wurde in Anschlußversuchen folgenden Fragestellungen nachgegangen:

1. Sind diese Kreislauffeffekte substanzspezifisch?
2. Können diese Effekte durch langsame Substanzapplikation vermieden werden?

ad 1: Geprüft werden sollte, ob die Akuteffekte durch die Wirksubstanzen selbst oder durch ihre Lösungsvermittler verursacht werden. Dazu wurde bei einem Hund unter gleichen Bedingungen wie in den Hauptversuchen in jeweils getrennten Experimenten je 6 ml eines Lösungsvermittlers über 30 Sekunden intravenös injiziert und von Injektionsbeginn an der arterielle Mitteldruck, die Herzfrequenz und die renale Durchblutung über 5 Minuten kontinuierlich registriert. Als Kontrolle diente eine 60minütige Vorperiode, während der die häodynamischen Parameter in Abständen von jeweils 10 Minuten gemessen wurden. Pro Ex-

periment wurde stets nur ein Lösungsvermittler appliziert und die Versuche jeweils an verschiedenen Tagen durchgeführt.

Die Lösungsvermittler setzen sich nach Angaben der Herstellerfirmen wie folgt zusammen:

Lösungsvermittler von

Naftidrofuryl: 235 mg Sorbit

aqua pro injectione ad 5 ml

Pentoxifyllin: 4,93 mg Natrium-Hydroxid

35,0 mg Natrium-Chlorid

aqua pro injectione ad 5 ml

Bencyclan: 35,0 mg Natrium-Chlorid

aqua pro injectione ad 5 ml

Ergebnis: Während der gesamten 5-minütigen Beobachtungszeit traten unter keiner der drei Lösungsvermittler Änderungen des arteriellen Mitteldrucks, der Herzfrequenz und der Nierendurchblutung auf, die das Ausmaß der Spontanschwankungen der Meßparameter in der Kontrollperiode überschritten (Tab. 7.16).

ad 2: Zur Klärung der Frage, ob die bei rascher i.v.-Injektion der Prüfsubstanzen auftretenden hämodynamischen Akuteffekte durch langsame Applikation zu vermeiden sind, wurde jede Prüfsubstanz in der höchsten hier untersuchten Dosierung (Pentoxifyllin 9 mg/kg KG, Naftidrofuryl und Bencyclan je 6 mg/kg KG) bei einem Hund unter gleichen Bedingungen wie in den Hauptversuchen über 5 Minuten infundiert. Vor Infusionsbeginn wurden der arterielle Mitteldruck, die Herzfrequenz und die renale Durchblutung über 60 Minuten (Kontrollperiode) in Abständen von jeweils 10 Minuten gemessen, während der Infusion erfolgte die Pegistrierung dagegen kontinuierlich. Pro Versuch wurde nur eine Prüfsubstanz infundiert und pro Tag nur ein Versuch durchgeführt.

Ergebnis: Während der gesamten 5minütigen Infusionszeit blieben die hämodynamischen Parameter unter allen drei Prüfsubstanzen unverändert (Tab. 7.17).

Schlußfolgerungen:

Obwohl die Ergebnisse der Folgeversuche wegen der zu geringen Fallzahl (Durchführung der beiden Versuchstypen an jeweils nur einem Tier) statistisch nicht abzusichern sind, kann vermutet werden, daß die bei rascher i.v.-Injektion der Prüfsubstanzen beobachteten akuten Kreislaufeffekte durch die Wirksubstanzen selbst verursacht werden und durch langsame Applikation zu vermeiden sind.

5. Diskussion

5.1 Kontrollversuche

Ziel der Kontrollversuche mit i.v.-Injektion isotoner NaCl-Lösung war die Untersuchung des Spontanverhaltens der einzelnen Meßvariablen während der 4-stündigen Versuchszeit. Die Versuchsergebnisse zeigen, daß sämtliche hämodynamischen Meßgrößen, die glomeruläre Filtrationsrate und die Filtrationsfraktion über die gesamte Untersuchungsdauer praktisch unverändert blieben, während die Urin-, die Natrium- und die Kaliumausscheidung Zufallsschwankungen in einer Größenordnung von ± 25 bis $\pm 35\%$ aufwiesen.

Das Ausmaß dieser Schwankungen überrascht. Vergleicht man jedoch die eigenen Messungen mit denen anderer Autoren, dann zeigt sich, daß die hier beobachteten Effekte quantitativ recht gut mit den Schwankungen der Urin- und Elektrolytausscheidung übereinstimmen, die bei früheren Untersuchungen (105, 133, 163, 164) am wachen Hund gesehen wurden. Wie es trotz standardisierter Versuchsbedingungen zu derartigen Effekten kommt, wurde bislang noch nicht gezielt untersucht. Bekannt ist lediglich aus Regulationsstudien zum Salz-Wasserhaushalt (4, 24, 32, 105, 133), daß die renalen Ausscheidungsparameter bei narkotisierten Hunden insgesamt erheblich geringere Schwankungen aufweisen als bei Hunden im Wachzustand. Da Allgemeinanästhetika durch Depression des Zentralnervensystems und durch Änderung der endokrinen Funktionslage (z.B. Stimulation der ADH-Sekretion) die Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes erheblich beeinträchtigen (2, 24, 32), liegt somit die Vermutung nahe, daß die im Wachzustand verstärkt vorhandenen Schwankungen der renalen Ausscheidungsparameter in erster Linie Folge physiologisch ablaufender Regulationsvorgänge sind.

Berücksichtigt werden muß in diesem Zusammenhang jedoch auch, daß bei der Durchführung von Experimenten am wachen Hund optische, akustische und Geruchsreize nie völlig zu verhindern sind, deren Auswirkungen auf das vegetative Nervensystem möglicherweise ebenfalls zu Änderungen renaler Ausscheidungsfunktionen führen können (64, 127, 179). Insgesamt ist es somit wahrscheinlich, daß die in der vorliegenden Studie beobachteten Zufallsschwankungen der Urin- und Elektrolytausscheidung zum einen durch biologische Regulationsprozesse und zum anderen durch experimentell bedingte Störfaktoren verursacht wurden.

Hinsichtlich der Validierung der pharmakologischen Untersuchungen ergibt sich aus den Ergebnissen der Kontrollversuche, daß mit der hier verwandten Versuchsanordnung nur gröbere Wirkungen der Prüfsubstanzen auf die Urin- und die Elektrolytausscheidung erfaßt werden konnten. Diskretere Substanzeffekte ließen sich dagegen nicht von spontan auftretenden Variablenänderungen unterscheiden und entzogen sich daher der Identifikation.

5.2 Pharmakologische Untersuchungen

5.2.1 Wirkungen der Prüfsubstanzen auf die renale Hämodynamik

Als wesentliches Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen zeigte sich:

1. Unmittelbar nach i.v.-Kurzzeitinjektion von Naftidrofuryl und Pentoxifyllin kommt es beim wachen Hund zunächst zu einem flüchtigen Abfall des arteriellen Mitteldrucks und gleichzeitig zu einem sofortigen, wenige Minuten anhaltenden Anstieg der Herzfrequenz. Nach i.v.-Gabe von Bencyclan wird die Pulsfrequenz ebenfalls vorübergehend gesteigert, ohne daß dabei jedoch der arterielle Mitteldruck signifikant geändert wird.
2. Ab der 5. bis 15. Minute post applicationem führt
 - a) Naftidrofuryl zu einer langanhaltenden dosisabhängigen Steigerung der renalen Durchblutung bei gleichzeitiger dosisabhängiger Verringerung des renalen Strömungswiderstandes.
 - b) Bencyclan zu einer langanhaltenden dosisabhängigen Abnahme der Nierendurchblutung bei gleichzeitiger dosisabhängiger Erhöhung des Nierengefäßwiderstandes und in höherer Dosierung zusätzlich zu einem mäßigen Anstieg des arteriellen Mitteldruckes.
 - c) Pentoxifyllin weder zu Änderungen der renalen Hämodynamik, noch zu Änderungen der Herz-Kreislauf-funktion.

Wie aus den Untersuchungsergebnissen hervorgeht, kann als hämodynamische Wirkung von Naftidrofuryl und Bencyclan prinzipiell ein unmittelbar nach Injektion auftretender, nur kurz andauernder Soforteffekt von einem wenige Minuten später einsetzenden, langanhaltenden Späteeffekt unterschieden werden. Für Pentoxifyllin findet sich dagegen nur ein Sofort- und kein Späteeffekt. Bevor ausführlich auf die an Bedeutung höher einzuschätzenden Langzeitwirkungen der Prüfsubstanzen eingegangen wird, sollen im folgenden zunächst kurz die möglichen Ursachen der beobachteten Soforteffekte erörtert werden.

Wie die vorliegenden Befunde zeigen, bewirken Naftidrofuryl und Pentoxifyllin bei rascher i.v.-Injektion beim wachen Hund initial eine lediglich 20 bis 30 Sekunden andauernde Senkung des arteriellen Mitteldrucks von durchschnittlich bis zu -14% (Naftidrofuryl) bzw. -7% (Pentoxifyllin) und damit verbunden eine 2 bis 3 Minuten anhaltende Steigerung der Herzfrequenz von durchschnittlich bis zu +34% (Naftidrofuryl) bzw. +18% (Pentoxifyllin). Bencyclan induziert bei rascher i.v.-Gabe über etwa eine Minute ebenfalls eine Frequenzsteigerung von durchschnittlich bis zu +15%, ohne daß dabei jedoch der arterielle Mitteldruck signifikant geändert wird. Mit Ausnahme der arteriellen Druckabnahme unter Pentoxifyllin sind dabei sämtliche Akuteffekte dosisabhängig. Wie aus den angegebenen Prozentzahlen hervorgeht, induziert Naftidrofuryl von allen drei untersuchten Pharmaka die stärksten Akuteffekte und setzt als einzige Substanz zusammen mit dem arteriellen Mitteldruck auch die renale Durchblutung flüchtig herab.

Überprüft man diese Befunde anhand der bislang zu diesem Thema erschienen Literatur (123,162) dann zeigt sich, daß für Naftidrofuryl keine vergleichbaren Untersuchungen vorliegen, während für Bencyclan und Pentoxifyllin die hier am wachen Hund beobachteten hämodynamischen Akuteffekte im

wesentlichen schon aus früheren Studien an narkotisierten Tieren bekannt sind. So führte Bencyclan in einer Dosierung von 1 bis 5 mg/kg KG i.v. bei narkotisierten Katzen (123) zu einem flüchtigen Abfall des arteriellen Systemsdrucks von -26 bis -56 mmHg und gleichzeitig zu einer Steigerung der Herzfrequenz von +50 bis +100% (Ausgangswerte fehlen in der Originalarbeit). Pentoxifyllin induzierte im Dosierungsbereich von 1 bis 10 mg/kg KG i.v. bei narkotisierten Katzen (162) einen dosisabhängigen arteriellen Druckabfall von -11 bis -25 mmHg, der jedoch nur mit einem geringen tachykarden Effekt einherging (Druckausgangswerte und exakte Frequenzangaben fehlen in der Originalarbeit). Bei narkotisierten Hunden (162) bewirkte die gleiche Substanz in Dosen von 4 bis 15 mg/kg KG i.v. eine arterielle Druckabnahme von bis zu -8% und eine Pulsbeschleunigung von bis zu +16%, wobei die Druckabnahme und der Frequenzanstieg jeweils dosisabhängig waren.

Es zeigt sich somit, daß die hämodynamischen Akuteffekte nach Pentoxifyllin-Injektion beim wachen und beim narkotisierten Hund in etwa gleich stark ausgeprägt sind, daß aber der arterielle Druckabfall beim wachen Hund nicht dosisabhängig ist. Es zeigt sich weiterhin, daß ein nennenswerter Abfall des Systemdrucks unter Bencyclan, wie er bei narkotisierten Katzen beobachtet wurde, beim wachen Hund nicht auftritt.

Die Ursache der jetzt auch nach Naftidrofuryl-Injektion gesehenen postmedikamentösen Kreislaufeffekte ist sehr wahrscheinlich darin zu suchen, daß die Prüfsubstanzen relativ rasch intravenös injiziert wurden. So treten, wie die vorliegenden Befunde zeigen derartige Effekte dann nicht auf, wenn die Substanzapplikation langsam per infusionem erfolgt. Aufgrund dieses Befundes kann für die Entstehung der beobachteten Akuteffekte folgendes hämodynamische Konzept vermutet werden:

Als Folge der hohen Injektionsgeschwindigkeit gelangen die Substanzen in relativ hoher Konzentration in die periphere arterielle Strombahn und führen aufgrund ihrer vasodilatierenden Wirkung akut zum Abfall des totalen peripheren Gefäßwiderstandes. Dadurch kommt es unmittelbar nach Injektion zunächst zum Abfall des Systemdrucks und je nach Ausprägung dieses Effekts druckpassiv auch zur Abnahme der Nierendurchblutung. Der plötzliche Druckabfall löst jedoch reflektorisch (Barozeptorenreflex; (179)) eine sofortige Beschleunigung der Herzfrequenz und damit einen Anstieg des Herzminutenvolumens aus, was zur Folge hat, daß der Systemdruck schon wenig Sekunden später wieder auf das Ausgangsniveau ansteigt. Möglicherweise kommt es im Rahmen dieser adrenerg vermittelten Gegenregulation auch zu einer Re-Konstriktion der pharmakologisch dilatierten Widerstandsgefäße, wodurch eine weitere Stabilisierung des Systemsdrucks erreicht werden würde. Da durch Kreislauypassagen und den damit verbundenen Durchmischungsvorgängen eine stetige Verteilung der applizierten Substanzmenge auf das circulierende Blutvolumen erfolgt, hält die peripher-widerstandssenkende Wirkung der Substanzen in seiner anfänglichen Stärke nur kurz an, so daß es schon wenige Minuten nach Injektionsende wieder zum Rückgang der Pulsfrequenz auf den Ruhewert oder bei noch verbleibender vasodilatierenden Restwirkung zum Rückgang auf ein nur noch leicht erhöhtes Niveau kommt.

Folgt man diesem hämodynamischen Konzept dahingehend, daß die beobachteten Kreislaufeffekte durch eine substanz-induzierte periphere Vasodilatation ausgelöst werden, dann kann aus Stärke und Dauer der Effekte auf die gefäßerweiternde Potenz des jeweils verabreichten Pharmakons geschlossen werden. Die Beobachtung, daß Naftidrofuryl in der vorliegenden Studie die stärksten und auch längsten Kreislauänderungen induzierte, deutet somit darauf hin, daß diese Substanz in den ersten Minuten nach i.v.-Injek-

tion stärker vasodilatatorisch wirksam ist als Pentoxifyllin oder Bencyclan. Umgekehrt kann aus dem Fehlen eines signifikanten arteriellen Druckabfalls und dem nur relativ gering ausgeprägten Pulsfrequenzanstieg unter Bencyclan abgeleitet werden, daß diese Substanz zumindest in der ersten postmedikamentösen Phase von allen drei hier untersuchten Pharmaka die schwächste peripher-gefäßerweiternde Wirkung besitzt. Die Tatsache, daß im Zusammenhang mit dem Frequenzanstieg kein signifikanter Abfall des Systemdrucks gesehen wurde, erklärt sich möglicherweise damit, daß die Meßfehlerbreite des hier verwendeten Druckmeßsystems ca. +5% betrug (s. u. 3.2.2.2) und deshalb geringfügige Senkungen des Systemdrucks, wie sich nach Bencyclan-Injektion vermutlich auftraten, meßtechnisch nicht erfaßt werden konnten.

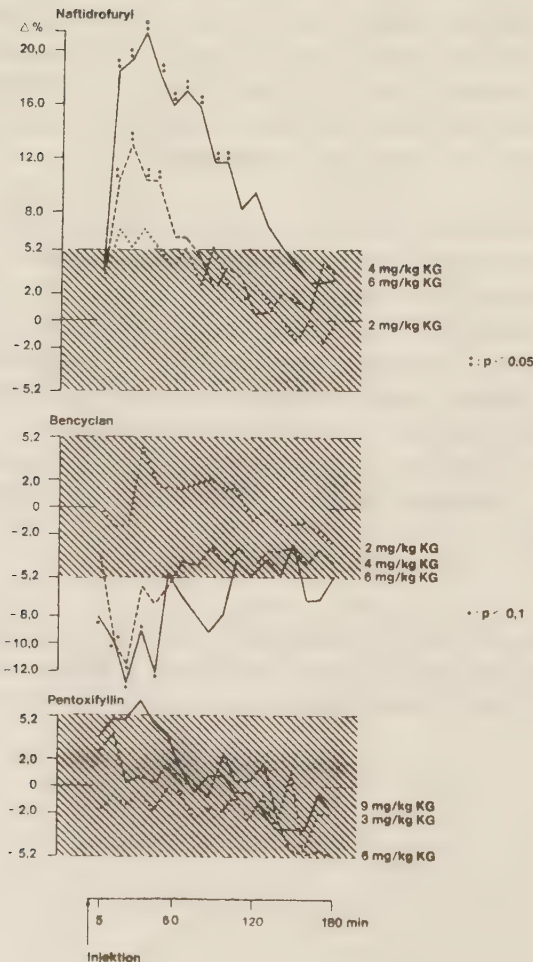
Die Vermutung, daß außer den Wirksubstanzen selbst noch andere Faktoren, wie z. B. Effekte der Substanz-Lösungsvermittler oder die injektionsbedingte plötzliche Zunahme des Intravasalvolumens als Ursachen der beobachteten Akuteffekte in Frage kommen, scheidet weitgehend aus, da bei alleiniger i.v.-Injektion der Lösungsvermittler und auch bei "Bolus"-Injektion eines entsprechenden Volumens isotoner NaCl-Lösung keine signifikanten Änderungen des Systemdrucks und der Herzfrequenz gesehen wurden (s. 4.1 und 4.5).

Zusammenfassend müssen somit die bei rascher i.v.-Gabe von Naftidrofuryl, Pentoxifyllin und Bencyclan auftretenden flüchtigen Kreislaufeffekte als substanz-spezifisch und als konzentrationsabhängig angesehen werden.

Wichtiger als die beschriebenen Kurzzeiteffekte sind die Langzeitwirkungen der Prüfsubstanzen auf die renale Hämodynamik (Abb. 5.1). Die Befunde zeigen:

1. Naftidrofuryl steigert in Dosen von 4 und 6 mg/kg KG i.v. die renale Durchblutung über 30 bzw. 80 Minuten um durchschnittlich +10,6% bzw. +17,5% und setzt gleichzeitig den intrarenalen Gefäßwiderstand um durchschnittlich -8,8% bzw. -19,0% herab. Der maximale Anstieg der renalen Flußgröße beträgt unter 4 mg/kg KG im Mittel +13,4% und unter 6 mg/kg KG im Mittel +21,6%. Der arterielle Mitteldruck und die Herzfrequenz werden durch Naftidrofuryl im untersuchten Dosierungsbereich nicht signifikant geändert.
2. Bencyclan führt in Dosen von 4 und 6 mg/kg KG i.v. zu einer 10 bzw. 40 Minuten anhaltenden Abnahme der Nierendurchblutung von durchschnittlich -10,7% bzw. -12,7% bei gleichzeitiger Erhöhung des renalen Strömungswiderstandes um durchschnittlich +13,6% bzw. +18,7%. Die größte renale Flußabnahme beträgt unter 4 mg/kg KG im Mittel -10,7% und unter 6 mg/kg KG im Mittel -14,3%. Die Pulsfrequenz wird durch die Substanz nicht beeinflusst, der arterielle Mitteldruck dagegen durch 6 mg Bencyclan/kg KG i.v. über 10 Minuten um durchschnittlich +8,6% erhöht.
3. Pentoxifyllin beeinflusst im Dosierungsbereich von 3, 6 und 9 mg/kg KG i.v. weder die renale Hämodynamik noch die Herz-Kreislauffunktion.

Abb. 5.1 Änderungen der renalen Durchblutung nach i.v.-Injektion von Naftidrofuryl (2, 4 und 6 mg/kg KG), Bencyclan (2, 4 und 6 mg/kg KG) und Pentoxifyllin (3, 6 und 9 mg/kg KG) in $\Delta\%$ bezogen auf den Mittelwert vor Substanzgabe;
 ■■■■■ : mittlere prozentuale Zufallsschwankung der Nierendurchblutung unter NaCl.



Vergleichbare tierexperimentelle Untersuchungen zum Einfluß der genannten Substanzen auf die Nierendurchblutung existieren bislang nicht. So wurden die wenigen zu diesem Thema bekannten Befunde (60, 162, 181) ausschließlich an narkotisierten Tieren erhoben und können deshalb nur bedingt mit den eigenen Untersuchungsergebnissen korreliert werden, da in Allgemeinanästhesie die renale Hämodynamik und die renalen Ausscheidungsfunktionen erheblich gegenüber dem Wachzustand verändert sind (4, 24, 32, 194).

Aus früheren Untersuchungen ist bisher bekannt, daß Pentoxifyllin bei narkotisierten Katzen in Dosen von 1 bis 5 mg/kg KG i.v. zu einer Steigerung, in höherer Dosierung (10 mg/kg KG i.v.) dagegen zu einer Verringerung der Nierendurchblutung führt (162). Für Naftidrofuryl (Dosis 5 mg/kg KG i.v.) fand sich bei narkotisierten Hunden eine Steigerung des renalen Plasmastroms (60) und für Bencyclan (Dosis 100 mg i.v.) ebenfalls bei narkotisierten Hunden eine signifikante Erhöhung des intrarenalen Gefäßwiderstandes (181). Es zeigt sich somit, daß die renal-durchblutungsfördernde Wirkung von Naftidrofuryl und der renal-widerstandserhöhende Effekt von Bencyclan sowohl beim narkotisierten als auch beim wachen Hund vorhanden sind, während ein Einfluß von Pentoxifyllin auf die Nierenperfusion, wie er bei narkotisierten Katzen gesehen wurde, beim wachen Hund nicht nachweisbar ist.

Bevor ausführlich die möglichen Ursachen der unter Naftidrofuryl und Bencyclan gesehenen Änderungen der renalen Durchblutung diskutiert werden, soll zum besseren Verständnis der dazu erforderlichen Überlegungen zunächst kurz auf die Besonderheiten der renalen Zirkulationsverhältnisse eingegangen werden (64, 108, 179).

Die Durchblutung der Niere wird entsprechend den Gesetzen der allgemeinen Strömungslehre prinzipiell durch das Verhältnis effektiver Perfusionsdruck (Druckdifferenz zwischen Nierenarterie und -vene) zu intrarenalem Gefäßwiderstand bestimmt. Während zwischen Durchflußvolumen und Perfusionsdruck im allgemeinen eine in etwa lineare Beziehung besteht, ist die Höhe der Nierendurchblutung unter physiologischen Bedingungen (arterieller Mitteldruck zwischen 90 und 200 mmHg) weitgehend unabhängig von der Höhe des treibenden Druckes. Die als renale Autoregulation bezeichnete Konstanthaltung der renalen Flußgröße beruht darauf, daß die in der Nierenrinde lokalisierten Arteriolen einen Anstieg des Perfusionsdrucks mit einer Konstriktion und einen Druckabfall entsprechend mit einer Dilatation beantworten, wodurch sich der Strömungswiderstand dieser Gefäße proportional mit dem Perfusionsdruck ändert. Da über 90% des gesamten renalen Durchflußvolumens durch den Rindenbereich fließen, unterliegt somit nahezu die gesamte Nierenperfusion der Autoregulation, woraus die Konstanz der renalen Flußgröße resultiert. Lediglich die nur 10% des Gesamtdurchflusses umfassende Durchblutung des Nierenmarks ist von der Autoregulation unabhängig, so daß zwischen Perfusionsdruck und Markdurchblutung eine lineare Beziehung besteht.

Über den Mechanismus der Autoregulation existieren verschiedene Theorien (64, 127, 179), von denen nach dem heutigen Stand der Nierenphysiologie aber nur der myogenen und der macula-densa-Theorie eine gewisse Wahrscheinlichkeit zukommt.

Die myogene Theorie (64) postuliert, daß der Tonus der intrarenalen Widerstandsgefäße direkt durch den Grad der Gefäßwanddehnung reguliert wird. Die macula-densa-Theorie (64, 179) nimmt dagegen an, daß der Gefäßtonus in noch nicht völlig geklärter Weise dem Einfluß des Renin-Angio-

tensin-Systems unterliegt. Übereinstimmend gehen beide Theorien jedoch davon aus, daß die autoregulative Widerstands Anpassung praktisch ausschließlich durch die präglomerulär gelegenen vasa afferentia erfolgt, während den nachgeschalteten Arteriolen in dieser Hinsicht nur eine untergeordnete Bedeutung zukommt.

Der Mechanismus der Autoregulation gewährleistet somit, daß die renale Flußgröße bei plötzlichen Änderungen des Systemdrucks auf einem bestimmten Niveau konstant gehalten wird. Die Höhe des Flußniveaus ist jedoch nicht fixiert, sondern kann durch nervale und humorale Einflüsse variiert werden. So werden die afferenten und efferenten glomerulären Arteriolen durch zahlreiche, überwiegend efferente adrenerge Fasern innerviert, deren Reizung eine Gefäßkonstriktion auslöst und damit zu einem Abfall der Nierendurchblutung führt (64, 127). Weiterhin wird an den Nierenarteriolen die Existenz von α - und β -adrenergen Rezeptoren postuliert, deren selektive Stimulation entweder einen Abfall (α -Rezeptoren) oder einen Anstieg (β -Rezeptoren) der renalen Flußgröße zur Folge haben soll. Wesentlich ist im Hinblick auf die nachfolgenden Überlegungen, daß unter Ruhebedingungen weder das sympathische Nervensystem noch zirkulierende Katecholamine an den renalen Widerstandsgefäßen einen tonisierenden Effekt ausüben (75, 108).

Hinsichtlich der in der vorliegenden Studie gesehenen renal-durchblutungsfördernden Wirkung von Naftidrofuryl folgt aus dem beschriebenen hämodynamischen Zusammenhang zwischen renaler Durchblutung, renalem Gefäßwiderstand und arteriellem Druck, daß diese Wirkung wahrscheinlich auf einer Dilatation intrarenaler Widerstandsgefäße beruht. So

kann eine Zunahme der renalen Flußgröße bei unveränderten arteriellen Druckverhältnissen nur mit einer Verringerung des renalen Strömungswiderstandes erklärt werden, was im Sinne einer intrarenalen Vasodilatation zu interpretieren ist.

An welchen Gefäßen es dabei zur Dilatation kommt, läßt sich nur vermuten. Die Tatsache, daß der renale Strömungswiderstand praktisch ausschließlich über den Tonus der afferenten glomerulären Arteriolen reguliert wird, macht es zunächst wahrscheinlich, daß Naftidrofuryl zu einer Dilatation dieser Gefäße führt. Von Bedeutung ist in diesem Zusammenhang, daß während des Anstiegs der renalen Durchblutung die glomeruläre Filtrationsrate unverändert blieb. Berücksichtigt man, daß die Höhe des Filtrats direkt vom intraglomerulären Filtrationsdruck und dieser wiederum unmittelbar vom Druckgradienten zwischen afferenter und efferenter glomerulärer Arteriole abhängig ist (64, 127), dann kann aus der Konstanz des Filtrats auf das Gleichbleiben dieses Druckgradienten geschlossen werden. Damit liegt aber die Vermutung nahe, daß Naftidrofuryl nicht nur an den afferenten, sondern auch an den efferenten Arteriolen den Strömungswiderstand herabsetzt und folglich in beiden Gefäßbereichen eine dilatierende Wirkung besitzt.

Im Gegensatz zu Naftidrofuryl führt Bencyclan zu einer langanhaltenden Abnahme der Nierendurchblutung und zu einer vorübergehenden Erhöhung des arteriellen Mitteldrucks. Aus der bekannten Relation "Blutfluß gleich Perforationsdruck dividiert durch Strömungswiderstand" läßt sich unmittelbar ableiten, daß die beobachtete Durchblutungsabnahme auf eine Erhöhung des intrarenalen Gefäßwi-

derstandes zurückzuführen ist. Da die Höhe des renalen Widerstandes im wesentlichen durch den Strömungswiderstand der vasa afferentia bestimmt wird, kann vermutet werden, daß Bencyclan im Bereich dieser Arteriolen eine Konstriktion auslöst. Die Beobachtung, daß während der Durchblutungsabnahme die glomeruläre Filtrationsrate und damit wahrscheinlich auch der Druckgradient zwischen afferenter- und efferenter glomerulärer Arteriole unverändert blieb, läßt weiterhin den Schluß zu, daß die Substanz auch den Strömungswiderstand der efferenten Arteriolen erhöht. Insgesamt scheint Bencyclan damit sowohl an den vasa afferentia, als auch den vasa efferentia konstringierend zu wirken.

In diesem Zusammenhang ist von Bedeutung, daß unter der Substanz zwar nur ein geringer, aber doch signifikanter Anstieg des Systemsdrucks gefunden wurde. Als Ursachen eines Druckanstiegs kommen prinzipiell eine Zunahme der Herzminutenvolumens und eine Erhöhung des totalen peripheren Gefäßwiderstandes in Frage. Da tier- und auch human-experimentell (53, 113) eine negativ-inotrope Wirkung von Bencyclan zweifelsfrei erwiesen ist und in der vorliegenden Studie die Pulsfrequenz der Versuchshunde unter Bencyclan nicht beschleunigt wurde, scheidet eine Erhöhung des Herzminutenvolumens als Ursache des beobachteten Druckanstiegs sehr wahrscheinlich aus. Damit könnte der Druckeffekt aber Folge eines erhöhten totalen peripheren Gefäßwiderstandes sein, was wiederum auf einen gewissen vasokonstriktorischen Effekt der Substanz hinweisen würde.

Die Annahme einer gefäßverengenden Wirkung von Bencyclan steht jedoch im Widerspruch zu der Mehrzahl der Befunde aus früheren tierexperimentellen Untersuchungen. So fand sich in allen bisher untersuchten Gefäßabschnitten (untere Extremität (142, 153, 180, 188), Zerebralarterien (65,

73), Coronarien (123, 134, 181, 188)) unter der Substanz einheitlich eine Abnahme des Strömungswiderstandes. Die Diskrepanz zwischen diesen und den eigenen Befunden erklärt sich jedoch möglicherweise damit, daß die oben genannten Untersuchungen ausschließlich an narkotisierten Tieren oder an isolierten Gefäßpräparaten durchgeführt wurden. Da unter der Einwirkung von Allgemeinanästhetika ebenso wie auch nach Denervierung die pharmakologische Reagibilität arterieller Gefäße aber wahrscheinlich erheblich gegenüber dem Normalzustand verändert ist, erscheint es durchaus denkbar, daß Bencyclan bei narkotisierten Tieren und am isolierten Gefäßpräparat generell andere hämodynamische Wirkungen besitzt als beim wachen Tier.

Zu berücksichtigen bleibt in diesem Zusammenhang, daß in der vorliegenden Studie unmittelbar nach Bencyclan-Injektion ein kurzfristiger deutlicher Anstieg der Herzfrequenz zu verzeichnen war, der als reflektorische Antwort auf eine plötzliche Erniedrigung des totalen peripheren Gefäßwiderstandes gedeutet wurde (s. S. 76 f.). Vorausgesetzt, diese Interpretation trifft zu, dann kann hinsichtlich der hämodynamischen Wirkungen der Substanz folgende Hypothese aufgestellt werden: Bencyclan bewirkt intravenös appliziert zumindest beim wachen Hund nur eine flüchtige hämodynamisch relevante Vasodilatation. Als Langzeitwirkung herrscht dagegen eher ein vasokonstriktorisches Effekt vor, der eine Abnahme der Nierendurchblutung und einen Anstieg des Systemdrucks zur Folge hat. Unabhängig davon, welche Wahrscheinlichkeit man dieser Hypothese auch immer einräumt, so erscheint es aufgrund der vorliegenden Befunde gerechtfertigt zu sein, die bislang als gesichert angesehene peripher-durchblutungsfördernde Wirkung von Bencyclan prinzipiell in Frage zu stellen.

Wie zuvor ausgeführt, bewirkt Naftidrofuryl an den afferenten glomerulären Arteriolen der Niere wahrscheinlich eine Dilatation, während Bencyclan an diesen Gefäßen wahrscheinlich eine Konstriktion auslöst. Da diese Arteriolen aber ganz wesentlich an der autoregulativen Konstanthaltung der renalen Durchblutung beteiligt sind, stellt sich abschließend die Frage, ob durch die Prüfsubstanzen der Mechanismus der Autoregulation beeinträchtigt wird. Zur Beantwortung dieser Frage wurde die Registrierung des arteriellen Drucks in den pharmakologischen Versuchen auf spontane Änderungen abgesehen und anhand dieser Druckänderungen überprüft, ob der Autoregulationsvorgang unter Einwirkung der Prüfsubstanzen gegenüber dem Normalzustand verändert war. Spontane Druckänderungen traten während der Experimente überwiegend in Form flüchtiger, nur gering ausgeprägter Druckspitzen auf, für die kein unmittelbarer Anlaß erkennbar war und die sehr wahrscheinlich durch optische, akustische oder Geruchsreize verursacht wurden, die bei Versuchen am wachen Hund nie völlig verhindert werden können. Der Vergleich des Autoregulationsvorgangs vor und nach Pharmakaapplikation ergab, daß weder die Dauer, noch die Exaktheit der Neuanpassung der Nierendurchblutung an plötzliche Druckänderungen durch die Substanzen signifikant geändert wurde. Damit kann davon ausgegangen werden, daß weder Naftidrofuryl, noch Bencyclan die renale Autoregulation in nennenswerter Weise beeinträchtigen.

5.2.2 Wirkungen der Prüfsubstanzen auf die renale Ausscheidungsfunktion

Hinsichtlich der Wirkungen von Naftidrofuryl, Bencyclan und Pentoxifyllin auf die Ausscheidungsfunktion der Niere hat die vorliegende Studie folgende wesentlichen Ergebnisse erbracht:

1. Naftidrofuryl bewirkt in Dosen von 4 und 6 mg/kg KG i.v. zunächst eine vorübergehende Abnahme, danach jedoch eine langanhaltende Zunahme der Urinausscheidung. Die Steigerung der Diurese beträgt unter 4 mg/kg KG im Mittel ca. +27% und unter 6 mg/kg KG im Mittel ca. +63%. Die glomeruläre Filtrationsrate wird dabei nicht geändert, die Filtrationsfraktion dagegen unter 4 mg/kg KG um durchschnittlich -17% und unter 6 mg/kg KG um durchschnittlich -31% herabgesetzt. Die Natrium- und die Kaliumausscheidung werden durch Naftidrofuryl im untersuchten Dosierungsbereich nicht beeinflusst.
2. Pentoxifyllin führt in Dosen von 6 und 9 mg/kg KG i.v. zunächst zu einer mäßigen Abnahme, in der Folgezeit jedoch zu einer Steigerung der Urinausscheidung von durchschnittlich +13% bzw. +36%. Die glomeruläre Filtrationsrate und die Filtrationsfraktion werden dabei ebenso wie die Natrium- und Kaliumausscheidung nicht geändert.
3. Bencyclan hat im Dosierungsbereich von 2, 4 und 6 mg/kg KG i.v. keinen Einfluß auf die hier untersuchten renalen Ausscheidungsparameter.

Untersuchungen anderer Autoren zum Einfluß der genannten Substanzen auf die Nierenfunktion liegen nur vereinzelt vor. Gefunden wurde bisher, daß Pentoxifyllin (Dosis 100

mg. p.o.) bei wachen Ratten eine mäßige diuretische Wirkung besitzt (162), während Naftidrofuryl (Dosis 2,5 mg/kg KG i.v.) bei narkotisierten Hunden (60) und Bencyclan (Dosis 140 mg/kg KG p.o.) bei wachen Ratten (162) die Urinausscheidung unbeeinflusst lassen. Für Pentoxifyllin und Bencyclan korrelieren somit die eigenen Untersuchungsergebnisse mit den bislang bekannten Befunden, während sich für Naftidrofuryl eine gewisse Befunddiskrepanz ergibt, da die Substanz jetzt beim wachen Hund eine diuretische Wirkung aufwies.

Bei Analyse der eigenen Untersuchungsergebnisse fällt zunächst auf, daß es nach Injektion von Naftidrofuryl und Pentoxifyllin initial zu einem vorübergehenden Abfall der Urinausscheidung kam. Die Ursachen dieses Effektes sind unklar. Die Tatsache, daß die stärkste Diureseabnahme unter beiden Prüfsubstanzen überwiegend in der ersten postmedikamentösen Meßperiode auftrat, läßt jedoch vermuten, daß dieser Effekt in ursächlichem Zusammenhang mit den unmittelbar nach Substanzinjektion beobachteten akuten Kreislaufeffekten steht. (s. S. 74 ff.). So wäre denkbar, daß es bei den Tieren im Rahmen der adrenergen Gegenregulationsvorgänge auf den plötzlichen postmedikamentösen Abfall des Systemsdrucks zu einer vermehrten Freisetzung von ADH aus der Neurohypophyse kam (64, 179), was zu der beobachteten Abnahme des Harnvolumens führte. Kompatibel mit dieser Annahme ist die Tatsache, daß die ADH-unabhängig regulierten Ausscheidungsfunktionen wie die glomeruläre Filtrationsrate und die Natrium-Kaliumausscheidung während des Diureseabfalls unverändert blieben. Denkbar ist jedoch auch, daß außer einer "streßinduzierten" ADH-Freisetzung noch andere Faktoren wie z. B. direkte nervale Einflüsse des durch den plötzlichen Druckabfall in seiner Aktivität gesteigerten Sympathikus auf die Niere als Ursachen des beobachteten Diureseabfalls in Frage kommen.

Wesentlicher als die initiale Abnahme ist jedoch die in der Folgezeit unter Naftidrofuryl und Pentoxifyllin gesene Zunahme der Urinausscheidung. Die Befunde zeigen, daß Pentoxifyllin nur eine mäßige, Naftidrofuryl dagegen eine beträchtliche diuretische Wirkung besitzt. Welche Ursachen dieser Wirkung jeweils zugrunde liegen, ist unklar. Die Tatsache, daß die glomeruläre Filtrationsrate unter beiden Substanzen nicht geändert wurde, läßt jedoch vermuten, daß der Diureseantieg durch Änderung der Tubulusfunktion zustande kommt.

Für Naftidrofuryl ist in diesem Zusammenhang von Bedeutung, daß die Zunahme der Urinausscheidung mit der gleichzeitig beobachteten Zunahme der renalen Durchblutungsgröße korrelierte und daß die Filtrationsfraktion unter der Substanz signifikant erniedrigt war. Da Naftidrofuryl wahrscheinlich primär die Perfusion der Nierenrinde steigert (s.S. 83 f.) könnte der erste Befund darauf hinweisen, daß die Ursache einer geänderten Tubulusfunktion in einer gesteigerten peritubulären Gewebsdurchblutung liegt. Der zweite Befund ließe sich, folgt man dem Konzept einer peritubulären Kontrolle der proximalen Flüssigkeitsreabsorption (141) dahingehend interpretieren, daß durch Naftidrofuryl im proximalen Tubulusbereich die Flüssigkeitsrückresorption verringert wird.

Welche Faktoren aber im einzelnen tatsächlich am Zustandekommen der beobachteten Diuresesteigerungen beteiligt sind, läßt sich aus den vorliegenden Meßdaten weder für Naftidrofuryl noch für Pentoxifyllin ableiten. So konnten mit der hier verwandten Versuchsanordnung nur relativ grobe Änderungen des Endharnvolumens und der Elektrolytausscheidung erfaßt werden, anhand derer jedoch keine gezielten Rückschlüsse auf Änderungen einzelner Tubulusfunktionen möglich sind. Die Ursachen der diuretischen Wirkung von Naftidrofuryl und Pentoxifyllin bleiben somit letztlich offen.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung zum Einfluß von Naftidrofuryl, Bencyclan und Pentoxifyllin auf die Durchblutung und Ausscheidungsfunktion der Niere hat am wachen Hund folgende wesentlichen Ergebnisse erbracht:

1. Naftidrofuryl führt in einer Dosierung von 4 und 6 mg/kg KG i.v. durch Reduktion des intrarenalen Gefäßwiderstandes zu einer langanhaltenden und dosisabhängigen Steigerung der Nierendurchblutung. Der arterielle Mitteldruck und die Herzfrequenz werden dabei nicht geändert. Lediglich unmittelbar nach i.v.-Kurzzeitinjektion kommt es im gesamten hier untersuchten Dosierungsbereich (2, 4 und 6 mg/kg KG) zu einer nur wenige Sekunden andauernden geringgradigen und dosisabhängigen Senkung des Systemdrucks und gleichzeitig zu einem mehrere Minuten anhaltenden, ebenfalls dosisabhängigen Anstieg der Pulsfrequenz, ohne daß diese Effekte jedoch in einem ursächlichen Zusammenhang mit der nachfolgenden Zunahme der renalen Durchblutung stehen. Bei langsame Substanzapplikation treten derartige Kreislaufeffekte nicht auf.

Die Urinausscheidung wird unter 4 und 6 mg Naftidrofuryl/kg KG i.v. zunächst vorübergehend gesenkt, danach jedoch dosisabhängig gesteigert. Der Diureseanstieg korreliert in beiden Dosierungen mit dem Anstieg der Nierendurchblutung, die Filtrationsfraktion ist während des Diureseanstiegs erniedrigt. Die glomeruläre Filtrationsrate wird ebenso wie die Natrium- und die Kaliumausscheidung durch Naftidrofuryl im angegebenen Dosierungsbereich nicht signifikant geändert.

2. Bencyclan bewirkt in Dosen von 4 und 6 mg/kg KG i.v. durch Erhöhung des renalen Strömungswiderstandes eine langanhaltende und dosisabhängige Abnahme der renalen Durchblutung. Hinsichtlich der Herz-Kreislauffunktion führt die Substanz bei rascher i.v.-Gabe vorübergehend zu einem mäßigen, dosisabhängigen Anstieg der Herzfrequenz, der bei langsamer Applikation jedoch nicht auftritt. In der höchsten hier untersuchten Dosierung (6 mg/kg KG) bewirkt die Substanz darüberhinaus eine geringgradige Erhöhung der arteriellen Mitteldruckes. Die hier untersuchten Ausscheidungsfunktionen der Niere (Diurese, glomeruläre Filtrationsrate, Filtrationsfraktion, Natrium- und Kaliumausscheidung) werden durch 2, 4 und 6 mg Bencyclan/kg KG i.v. nicht beeinflusst.
3. Pentoxifyllin induziert in Dosen von 6 und 9 mg/kg KG unmittelbar nach i.v.-Kurzzeitinjektion eine flüchtige Senkung des arteriellen Mitteldrucks, die mit einem sofort einsetzenden, wenige Minuten anhaltenden Anstieg der Herzfrequenz verbunden ist. Durch langsame Substanzapplikation können diese Kreislauffeffekte vermieden werden. Abgesehen von der frühen postmedikamentösen Phase verhält sich Pentoxifyllin bei rascher i.v.-Injektion Blutdruck- und Herzfrequenz-neutral. Die renale Durchblutung und der renale Gefäßwiderstand werden durch 3, 6 und 9 mg Pentoxifyllin/kg KG i.v. nicht beeinflusst. Die Urinausscheidung wird durch 6 und 9 mg Pentoxifyllin/kg KG i.v. initial vorübergehend gesenkt, in der Folgezeit jedoch dosisabhängig gesteigert. Die glomeruläre Filtrationsrate und die Filtrationsfraktion werden dabei ebenso wie die Natrium- und die Kaliumausscheidung nicht signifikant geändert.

7. Datenmaterial

Tab. 7.1: Tiermaterial

Hund Nr.	Versuchsanzahl	Körpergewicht in kg zwischen erstem und letztem Ver- such; $\bar{x} \pm \text{SD}$.	Nierengewicht in g nach Abschluß der Untersuchun- gen links rechts	Innendurchmesser des Flußmeßkopfs in mm.	Beendigung der Versuchsserie durch
1	13	13,2 $\pm$ 0,6	51 58	4,0	Ø
2	6	10,0 $\pm$ 0,8	28 34	3,5	defekte Okklu- sionsmanschette
3	10	10,1 $\pm$ 0,5	33 35	4,0	Ø
4	10	12,0 $\pm$ 0,4	37 37	4,0	Ø
5	13	9,6 $\pm$ 0,3	28 29	3,5	Ø
6	10	11,9 $\pm$ 0,5	35 32	4,0	Ø
7	5	11,5 $\pm$ 0,2	30 34	3,5	defekte Okklu- sionsmanschette

Tab. 2- Verhalten der renalen Durchblutung (RDF), des renalen Widerstands (RVR), des arteriellen Mitteldruckes (Pa), der Herzfrequenz (HF), der Urinausscheidung ($\dot{V}$), der glomerulären Filtrationsrate (GFR), der Filtrationsfraktion (FF) sowie der Natrium- ($U_{Na}\dot{V}$) und Kaliumausscheidung ($U_K\dot{V}$) nach Injektion von 6 ml isotoner NaCl-Lösung.

Mund Nr.	RDF ml/min g NG $\bar{x} \pm SD$		Pa mm Hg $\bar{x} \pm SD$		RVR mm Hg min/g NG $\bar{x} \pm SD$		HF min ⁻¹ $\bar{x} \pm SD$		$\dot{V}$ ml/min g NG $\bar{x} \pm SD$		GFR ml/min g NG $\bar{x} \pm SD$		FF $\bar{x} \pm SD$		$U_{Na}\dot{V}$ mmol/min g NG $\bar{x} \pm SD$		$U_K\dot{V}$ mmol/min g NG $\bar{x} \pm SD$	
	Vorwert	0-180 min p.a.	Vorwert	0-180 min p.a.	Vorwert	0-180 min p.a.	Vorwert	0-180 min p.a.	Vorwert	0-180 min p.a.	Vorwert	0-180 min p.a.	Vorwert	0-180 min p.a.	Vorwert	0-180 min p.a.	Vorwert	0-180 min p.a.
1	3,01 $\pm$ 0,11	3,04 $\pm$ 0,19	98 $\pm$ 4	100 $\pm$ 5	0,64 $\pm$ 0,04	0,65 $\pm$ 0,05	112 $\pm$ 7	113 $\pm$ 10	6,11 $\pm$ 1,31	5,37 $\pm$ 1,89	0,66 $\pm$ 0,06	0,65 $\pm$ 0,07	0,35 $\pm$ 0,02	0,34 $\pm$ 0,03	0,46 $\pm$ 0,08	0,41 $\pm$ 0,09	0,20 $\pm$ 0,04	0,18 $\pm$ 0,05
2	4,08 $\pm$ 0,14	4,16 $\pm$ 0,16	141 $\pm$ 7	138 $\pm$ 8	1,25 $\pm$ 0,07	1,18 $\pm$ 0,09	126 $\pm$ 9	126 $\pm$ 11	7,72 $\pm$ 1,50	8,28 $\pm$ 3,41	0,58 $\pm$ 0,06	0,55 $\pm$ 0,10	0,24 $\pm$ 0,02	0,22 $\pm$ 0,02	0,39 $\pm$ 0,05	0,40 $\pm$ 0,06	0,06 $\pm$ 0,01	0,05 $\pm$ 0,01
3	3,71 $\pm$ 0,13	3,67 $\pm$ 0,11	86 $\pm$ 5	78 $\pm$ 5	0,69 $\pm$ 0,04	0,66 $\pm$ 0,05	71 $\pm$ 6	62 $\pm$ 8	10,53 $\pm$ 2,61	8,93 $\pm$ 3,71	0,75 $\pm$ 0,05	0,60 $\pm$ 0,06	0,25 $\pm$ 0,01	0,23 $\pm$ 0,02	0,31 $\pm$ 0,06	0,32 $\pm$ 0,07	0,19 $\pm$ 0,05	0,09 $\pm$ 0,05
4	2,84 $\pm$ 0,08	2,69 $\pm$ 0,12	108 $\pm$ 4	111 $\pm$ 5	1,05 $\pm$ 0,06	1,05 $\pm$ 0,07	106 $\pm$ 6	101 $\pm$ 7	14,32 $\pm$ 3,13	9,14 $\pm$ 4,28	0,94 $\pm$ 0,07	0,88 $\pm$ 0,06	0,50 $\pm$ 0,03	0,47 $\pm$ 0,04	0,34 $\pm$ 0,06	0,36 $\pm$ 0,08	0,05 $\pm$ 0,01	0,04 $\pm$ 0,02
5	4,06 $\pm$ 0,12	4,15 $\pm$ 0,13	103 $\pm$ 5	96 $\pm$ 3	0,89 $\pm$ 0,05	0,84 $\pm$ 0,07	77 $\pm$ 5	74 $\pm$ 7	12,62 $\pm$ 4,12	10,29 $\pm$ 3,84	0,72 $\pm$ 0,07	0,68 $\pm$ 0,07	0,30 $\pm$ 0,02	0,28 $\pm$ 0,02	0,60 $\pm$ 0,07	0,53 $\pm$ 0,10	0,22 $\pm$ 0,12	0,19 $\pm$ 0,08
6	5,83 $\pm$ 0,14	5,80 $\pm$ 0,10	85 $\pm$ 4	71 $\pm$ 4	0,41 $\pm$ 0,02	0,37 $\pm$ 0,02	102 $\pm$ 8	99 $\pm$ 9	10,47 $\pm$ 5,23	17,34 $\pm$ 5,91	1,12 $\pm$ 0,08	1,15 $\pm$ 0,10	0,33 $\pm$ 0,02	0,34 $\pm$ 0,03	0,68 $\pm$ 0,09	0,65 $\pm$ 0,12	0,48 $\pm$ 0,17	0,46 $\pm$ 0,10
7	4,73 $\pm$ 0,15	4,64 $\pm$ 0,14	127 $\pm$ 8	129 $\pm$ 4	1,01 $\pm$ 0,03	0,99 $\pm$ 0,05	107 $\pm$ 6	94 $\pm$ 7	14,38 $\pm$ 5,25	9,22 $\pm$ 2,73	0,72 $\pm$ 0,03	0,73 $\pm$ 0,08	0,23 $\pm$ 0,01	0,24 $\pm$ 0,01	1,05 $\pm$ 0,17	0,95 $\pm$ 0,21	0,24 $\pm$ 0,12	0,17 $\pm$ 0,14

Tab. 7.3. Verhalten der renalen Durchblutung (RBF) und des renalen Widerstands (RVR) unter Pentoxifyllin (3, 6 und 9 mg/kg KG i.v.).

Dosis mg/kg KG	Hunde	RBF ml/min g KG					RVR mmHg min/ml				
		Vorwert		t-min. post applikationem			Vorwert		t-min. post applikationem		
		$\bar{x} \pm SD$	n	0-3	3-60	60-120	$\bar{x} \pm SD$	n	0-3	3-60	60-120
				$\bar{x}_{Min}$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$			$\bar{x}_{Min}$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
3	1	3,41±0,17	3,11	3,52±0,18	3,45±0,11	3,42±0,15	0,62±0,07	0,62	0,60±0,06	0,61±0,04	0,62±0,06
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	2,95±0,16	2,89	2,90±0,14	2,90±0,13	2,73±0,13	1,07±0,05	1,07	1,06±0,07	1,14±0,08	1,19±0,09
	4	2,13±0,12	2,13	1,93±0,14	1,89±0,14	1,93±0,14	1,32±0,08	1,31	1,44±0,13	1,50±0,09	1,52±0,07
	5	3,03±0,10	3,04	2,92±0,08	2,95±0,12	2,90±0,11	1,20±0,05	1,12	1,28±0,03	1,27±0,09	1,23±0,05
	6	4,65±0,12	4,32	4,71±0,25	4,60±0,13	4,57±0,13	0,64±0,02	0,63	0,62±0,05	0,62±0,02	0,65±0,03
	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	1	3,00±0,08	2,82	3,08±0,07	3,41±0,08	3,42±0,04	0,75±0,06	0,68	0,71±0,07	0,62±0,05	0,64±0,04
	2	3,83±0,05	3,84	3,92±0,12	3,79±0,10	3,76±0,09	1,22±0,04	1,19	1,20±0,07	1,22±0,06	1,28±0,07
	3	4,17±0,12	3,85	3,98±0,13	3,95±0,12	3,83±0,13	0,73±0,05	0,72	0,75±0,07	0,77±0,04	0,76±0,06
	4	2,94±0,10	2,92	2,98±0,16	2,82±0,09	2,62±0,10	0,88±0,05	0,81	0,91±0,06	0,93±0,06	1,01±0,04
	5	3,37±0,08	3,20	3,42±0,17	3,47±0,16	3,41±0,09	1,40±0,07	1,40	1,40±0,12	1,37±0,07	1,40±0,16
	6	5,55±0,11	5,23	5,54±0,13	5,55±0,16	5,25±0,09	-	-	-	-	-
	7	5,24±0,12	5,15	5,68±0,16	5,52±0,21	5,30±0,22	0,78±0,02	0,75	0,71±0,07	0,73±0,04	0,75±0,04
9	1	3,48±0,11	3,28	3,85±0,12	3,82±0,19	3,55±0,16	0,61±0,03	0,62	0,56±0,03	0,56±0,04	0,59±0,05
	2	3,57±0,05	3,55	3,50±0,12	3,71±0,13	3,47±0,10	-	-	-	-	-
	3	2,40±0,10	2,33	2,65±0,12	2,50±0,11	2,53±0,10	1,43±0,07	1,41	1,37±0,06	1,40±0,06	1,44±0,05
	4	2,57±0,08	2,49	2,67±0,05	2,65±0,09	2,65±0,07	1,10±0,05	0,99	1,08±0,07	1,10±0,04	1,11±0,07
	5	3,87±0,16	3,83	4,18±0,11	3,78±0,18	3,67±0,15	1,09±0,06	1,03	0,87±0,06	1,04±0,04	1,17±0,06
	6	4,78±0,13	4,49	5,03±0,17	4,68±0,12	4,73±0,14	-	-	-	-	-
	7	4,78±0,12	4,63	4,75±0,13	4,73±0,09	4,65±0,14	0,83±0,04	0,81	0,83±0,04	0,81±0,03	0,85±0,06

(*) $\bar{x}_{Min}$ = Minimum der Variablenwerte im angegebenen Meßzeitraum

Tab. 7.4: Verhalten des arteriellen Mitteldruckes (P_a) und der Herzfrequenz (hf) unter Pentoxifyllin (3, 6 und 9 mg/kg KG i.v.).

Dosis mg/kg i.v.	Dauer	P_a mm Hg					HF min ⁻¹				
		Vorwert		t-min. post. applikationen			Vorwert		t min. post. applikationen		
		$\bar{x} \pm s$	$x_{\max}$	0-3	3-60	60-120	$\bar{x} \pm s$	$x_{\max}$	0-3	3-60	60-120
					$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$				$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$
3	1	105 $\pm$ 8	98	107 $\pm$ 10	109 $\pm$ 9	109 $\pm$ 9	116 $\pm$ 11	136	136	116 $\pm$ 11	116 $\pm$ 9
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	102 $\pm$ 7	101	108 $\pm$ 7	107 $\pm$ 4	105 $\pm$ 6	69 $\pm$ 7	74	74	75 $\pm$ 8	65 $\pm$ 8
	4	133 $\pm$ 3	104	103 $\pm$ 4	108 $\pm$ 3	108 $\pm$ 5	68 $\pm$ 4	68	68	70 $\pm$ 3	68 $\pm$ 5
	5	100 $\pm$ 6	95	102 $\pm$ 7	103 $\pm$ 6	100 $\pm$ 4	68 $\pm$ 4	72	72	65 $\pm$ 9	65 $\pm$ 7
	6	103 $\pm$ 5	96	103 $\pm$ 5	104 $\pm$ 4	106 $\pm$ 5	111 $\pm$ 8	106	106	108 $\pm$ 5	105 $\pm$ 8
	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	1	109 $\pm$ 6	99	109 $\pm$ 9	109 $\pm$ 9	108 $\pm$ 8	103 $\pm$ 7	124	124	105 $\pm$ 6	103 $\pm$ 8
	2	136 $\pm$ 7	128	130 $\pm$ 5	134 $\pm$ 8	133 $\pm$ 6	124 $\pm$ 6	136	136	123 $\pm$ 8	120 $\pm$ 4
	3	101 $\pm$ 5	92	99 $\pm$ 6	99 $\pm$ 6	96 $\pm$ 6	64 $\pm$ 4	79	79	67 $\pm$ 3	63 $\pm$ 2
	4	98 $\pm$ 3	88	99 $\pm$ 4	97 $\pm$ 5	98 $\pm$ 6	63 $\pm$ 5	74	74	71 $\pm$ 6	65 $\pm$ 6
	5	135 $\pm$ 6	124	133 $\pm$ 5	133 $\pm$ 3	137 $\pm$ 8	115 $\pm$ 8	130	130	113 $\pm$ 8	108 $\pm$ 7
	6	-	-	-	-	-	89 $\pm$ 5	104	104	91 $\pm$ 9	93 $\pm$ 6
	7	124 $\pm$ 3	116	123 $\pm$ 4	122 $\pm$ 4	120 $\pm$ 5	108 $\pm$ 12	128	128	109 $\pm$ 11	103 $\pm$ 9
9	1	109 $\pm$ 6	104	108 $\pm$ 5	108 $\pm$ 5	108 $\pm$ 5	108 $\pm$ 10	120	120	108 $\pm$ 12	102 $\pm$ 10
	2	-	-	-	-	-	106 $\pm$ 11	122	122	114 $\pm$ 12	108 $\pm$ 8
	3	119 $\pm$ 5	109	117 $\pm$ 3	117 $\pm$ 6	113 $\pm$ 5	88 $\pm$ 4	108	108	89 $\pm$ 6	85 $\pm$ 8
	4	106 $\pm$ 6	91	106 $\pm$ 9	107 $\pm$ 8	109 $\pm$ 4	68 $\pm$ 6	88	88	80 $\pm$ 6	71 $\pm$ 7
	5	119 $\pm$ 4	110	114 $\pm$ 2	112 $\pm$ 5	111 $\pm$ 4	80 $\pm$ 10	94	94	86 $\pm$ 9	79 $\pm$ 12
	6	-	-	-	-	-	84 $\pm$ 6	102	102	92 $\pm$ 8	83 $\pm$ 5
	7	119 $\pm$ 5	114	119 $\pm$ 4	115 $\pm$ 3	113 $\pm$ 4	95 $\pm$ 6	114	114	93 $\pm$ 9	93 $\pm$ 6

(*) $x_{\max}$ = Maximum der Variablenwerte im angegebenen Meßzeitraum

Tab. 7.5: Verhalten der Urinausscheidung (V), der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und der Filtrationsfraktion (ff) unter Pentoxifyllin (3, 6 und 9 mg/kg KG i.v.)

Dosis mg/kg		V ml/min g NG					GFR ml/min g NG					FF				
		Vorwert					Vorwert					Vorwert				
		t-min. post applikationem					t-min. post applikationem					t-min. post applikationem				
		0-20	20-40	40-60	60-120	120-180	0-20	20-40	40-60	60-120	120-180	0-20	20-40	40-60	60-120	120-180
		x	x	x	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	x	x	x	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	x	x	x	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
3	1	7,49 $\pm$ 1,23	5,22	5,82	5,78	9,12 $\pm$ 1,60	7,15 $\pm$ 0,79	-	-	-	-	0,73 $\pm$ 0,03	0,74	0,72	0,72	0,71 $\pm$ 0,06
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	14,27 $\pm$ 2,46	10,47	9,34	7,87	15,19 $\pm$ 4,48	14,81 $\pm$ 3,71	0,77 $\pm$ 0,09	0,72	0,73	0,69	0,80 $\pm$ 0,04	0,34 $\pm$ 0,05	0,32	0,33	0,32
	4	4,76 $\pm$ 0,80	1,98	3,13	4,49	4,44 $\pm$ 0,34	5,28 $\pm$ 2,68	0,62 $\pm$ 0,05	0,56	0,55	0,56	0,59 $\pm$ 0,04	0,44 $\pm$ 0,03	0,38	0,41	0,41
	5	2,99 $\pm$ 0,52	2,19	1,31	0,88	2,81 $\pm$ 0,81	2,67 $\pm$ 0,71	0,67 $\pm$ 0,03	0,59	0,60	0,53	0,66 $\pm$ 0,06	0,35 $\pm$ 0,02	0,33	0,34	0,30
	6	9,35 $\pm$ 2,62	9,14	12,90	13,01	9,50 $\pm$ 2,44	11,24 $\pm$ 2,98	0,89 $\pm$ 0,05	0,91	0,99	0,92	0,97 $\pm$ 0,13	0,32 $\pm$ 0,03	0,32	0,33	0,31
	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	1	5,66 $\pm$ 0,14	3,94	7,80	8,73	5,94 $\pm$ 1,53	6,15 $\pm$ 0,79	0,69 $\pm$ 0,08	0,65	0,70	0,67	0,74 $\pm$ 0,10	0,31 $\pm$ 0,08	0,32	0,34	0,33
	2	9,77 $\pm$ 3,90	6,62	10,78	11,44	5,23 $\pm$ 3,12	2,09 $\pm$ 0,74	0,55 $\pm$ 0,04	0,68	0,53	0,50	0,53 $\pm$ 0,02	0,24 $\pm$ 0,03	0,27	0,29	0,22
	3	9,88 $\pm$ 0,53	7,82	8,85	12,22	8,79 $\pm$ 3,32	4,96 $\pm$ 0,75	0,79 $\pm$ 0,04	0,85	0,82	0,83	0,82 $\pm$ 0,04	0,26 $\pm$ 0,02	0,23	0,28	0,29
	4	9,25 $\pm$ 2,04	5,85	3,81	10,12	6,14 $\pm$ 1,64	6,64 $\pm$ 1,19	0,70 $\pm$ 0,06	0,65	0,62	0,66	0,64 $\pm$ 0,01	0,34 $\pm$ 0,02	0,33	0,32	0,33
	5	1,27 $\pm$ 0,22	0,97	1,75	2,16	1,23 $\pm$ 0,29	0,81 $\pm$ 0,31	0,77 $\pm$ 0,09	0,70	0,61	0,70	0,73 $\pm$ 0,07	0,39 $\pm$ 0,05	0,36	0,31	0,35
	6	17,19 $\pm$ 5,15	9,70	10,15	16,09	12,17 $\pm$ 2,22	6,32 $\pm$ 2,81	0,93 $\pm$ 0,07	0,94	0,85	0,88	0,88 $\pm$ 0,05	0,28 $\pm$ 0,03	0,28	0,25	0,27
	7	8,12 $\pm$ 0,98	4,30	10,00	9,24	9,78 $\pm$ 1,58	9,11 $\pm$ 4,57	0,72 $\pm$ 0,09	0,69	0,80	0,83	0,75 $\pm$ 0,09	0,21 $\pm$ 0,03	0,19	0,22	0,22
9	1	11,77 $\pm$ 4,50	6,57	8,35	12,13	10,77 $\pm$ 3,83	7,20 $\pm$ 1,40	0,75 $\pm$ 0,02	0,68	0,73	0,70	0,72 $\pm$ 0,06	0,33 $\pm$ 0,03	0,28	0,30	0,29
	2	7,75 $\pm$ 0,72	6,17	12,06	12,21	9,13 $\pm$ 3,43	6,06 $\pm$ 2,32	0,60 $\pm$ 0,06	0,51	0,53	0,64	0,62 $\pm$ 0,08	0,28 $\pm$ 0,02	0,25	0,26	0,30
	3	6,83 $\pm$ 1,85	3,69	5,89	8,64	12,81 $\pm$ 4,45	7,73 $\pm$ 2,44	0,63 $\pm$ 0,05	0,62	0,68	0,70	0,69 $\pm$ 0,04	0,28 $\pm$ 0,04	0,30	0,32	0,33
	4	11,43 $\pm$ 3,54	5,44	6,39	13,01	8,49 $\pm$ 2,65	6,30 $\pm$ 1,04	0,71 $\pm$ 0,09	0,72	0,67	0,66	0,69 $\pm$ 0,07	0,39 $\pm$ 0,05	0,39	0,38	0,36
	5	9,12 $\pm$ 2,24	4,96	4,04	11,40	11,11 $\pm$ 4,33	5,56 $\pm$ 2,82	0,80 $\pm$ 0,08	0,72	0,78	0,78	0,72 $\pm$ 0,02	0,34 $\pm$ 0,02	0,28	0,31	0,30
	6	9,01 $\pm$ 2,66	6,42	11,64	13,50	9,75 $\pm$ 4,52	4,63 $\pm$ 0,51	1,15 $\pm$ 0,06	1,16	1,10	1,14	0,89 $\pm$ 0,16	0,36 $\pm$ 0,02	0,35	0,33	0,34
	7	10,36 $\pm$ 2,71	8,84	13,11	17,31	9,97 $\pm$ 5,19	10,36 $\pm$ 3,15	0,77 $\pm$ 0,05	0,80	0,79	0,75	0,72 $\pm$ 0,04	0,25 $\pm$ 0,01	0,27	0,28	0,25

Tab. 7.6: Verhalten der Natrium (U_{Na})- und der Kaliumausscheidung (U_K)
unter Pentoxifylin (3, 6 und 9 mg/kg KG i.v.)

Dosis mg/kg KG	Hund	U_{Na} μmol/min g KG							U_K μmol/min g KG						
		Vorwert							Vorwert						
		t-min. post applikationem							t-min. post applikationem						
		0-20	20-40	40-60	60-120	120-180	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	0-20	20-40	40-60	60-120	120-180	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
3	1	0,54±0,06	0,54	0,69	0,70	0,71±0,12	0,68±0,10	-	0,08±0,02	0,04	0,05	0,05	0,06±0,01	0,07±0,02	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	0,65±0,15	0,79	0,66	0,66	0,66±0,01	0,78±0,05	-	0,08±0,03	0,06	0,09	0,10	0,11±0,03	0,08±0,03	-
	4	0,37±0,08	0,33	0,25	0,27	0,33±0,05	0,27±0,03	-	0,10±0,04	0,11	0,12	0,17	0,21±0,05	0,25±0,07	-
	5	0,14±0,04	0,13	0,09	0,11	0,12±0,02	0,10±0,07	-	-	-	-	-	-	-	-
	6	0,49±0,14	0,51	0,51	0,45	0,55±0,11	0,60±0,22	-	0,26±0,07	0,16	0,15	0,17	0,22±0,05	0,25±0,05	-
	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	1	0,91±0,02	0,87	0,85	0,80	0,81±0,10	0,81±0,10	-	0,07±0,02	0,06	0,06	0,04	0,03±0,01	0,04±0,01	-
	2	0,67±0,15	0,48	0,55	0,60	0,44±0,14	0,28±0,02	-	0,07±0,04	0,06	0,08	0,06	0,05±0,03	0,02±0,02	-
	3	0,99±0,19	0,98	0,91	0,85	0,82±0,07	0,34±0,08	-	0,09±0,02	0,09	0,08	0,06	0,06±0,02	0,10±0,04	-
	4	0,29±0,03	0,27	0,30	0,27	0,21±0,04	0,26±0,02	-	0,08±0,02	0,07	0,06	0,07	0,07±0,01	0,05±0,02	-
	5	0,25±0,05	0,26	0,23	0,25	0,23±0,05	0,26±0,04	-	0,09±0,04	0,08	0,13	0,10	0,13±0,04	0,12±0,02	-
	6	0,27±0,17	0,30	0,29	0,43	0,41±0,07	0,47±0,16	-	0,25±0,05	0,15	0,12	0,14	0,17±0,01	0,15±0,04	-
	7	0,34±0,04	0,27	0,46	0,51	0,42±0,15	0,41±0,09	-	0,22±0,02	0,11	0,20	0,16	0,07±0,01	0,12±0,02	-
9	1	1,50±0,09	1,04	1,13	0,97	0,72±0,07	0,53±0,04	-	0,03±0,01	0,02	0,03	0,03	0,03±0,01	0,02±0,01	-
	2	0,45±0,06	0,43	0,34	0,39	0,30±0,05	0,41±0,09	-	0,04±0,01	0,06	0,06	0,07	0,04±0,01	0,04±0,01	-
	3	0,35±0,03	0,28	0,25	0,36	0,36±0,05	0,40±0,06	-	0,04±0,01	0,04	0,05	0,03	0,04±0,01	0,05±0,01	-
	4	0,43±0,07	0,36	0,43	0,37	0,26±0,03	0,31±0,08	-	0,05±0,02	0,03	0,03	0,02	0,04±0,01	0,04±0,01	-
	5	0,35±0,08	0,20	0,23	0,32	0,35±0,04	0,36±0,07	-	-	-	-	-	-	-	-
	6	0,88±0,14	0,94	1,02	1,07	0,84±0,11	0,56±0,22	-	0,03±0,01	0,03	0,02	0,03	0,03±0,01	0,02±0,01	-
	7	0,77±0,14	0,58	0,63	0,71	0,49±0,03	0,44±0,19	-	0,24±0,06	0,23	0,22	0,24	0,17±0,03	0,16±0,03	-

Tab. 7.2: Verhalten der renalen Durchblutung (RBF) und des renalen Widerstands (RVR) unter Kalitriolyt (2, 4 und 6 mg/kg KG i.v.).

Dosis mg/kg KG	Blut	RBF ml/min g KG				RVR mmHg min/ml			
		Vorwert		applikationem		vorwert		1-min. post applikationem	
		0-3 $\bar{x} \pm SD$	3-60 $\bar{x} \pm SD$	60-120 $\bar{x} \pm SD$	120-180 $\bar{x} \pm SD$	0-3 $\bar{x} \pm SD$	3-60 $\bar{x} \pm SD$	60-120 $\bar{x} \pm SD$	120-180 $\bar{x} \pm SD$
2	1	3,16 $\pm$ 0,05	3,07	3,48 $\pm$ 0,08	3,50 $\pm$ 0,01	3,28 $\pm$ 0,07	0,67 $\pm$ 0,02	0,63	0,61 $\pm$ 0,04
	2	3,07 $\pm$ 0,11	3,06	3,78 $\pm$ 0,18	3,43 $\pm$ 0,10	3,40 $\pm$ 0,11	1,47 $\pm$ 0,12	1,40	1,20 $\pm$ 0,13
	3	2,25 $\pm$ 0,11	2,09	2,22 $\pm$ 0,13	2,13 $\pm$ 0,08	2,22 $\pm$ 0,13	1,25 $\pm$ 0,11	1,25	1,35 $\pm$ 0,12
	4	2,73 $\pm$ 0,14	2,62	2,65 $\pm$ 0,05	2,58 $\pm$ 0,06	2,50 $\pm$ 0,11	1,05 $\pm$ 0,07	1,03	1,04 $\pm$ 0,06
	5	3,70 $\pm$ 0,11	3,59	3,68 $\pm$ 0,13	3,77 $\pm$ 0,08	3,67 $\pm$ 0,10	1,06 $\pm$ 0,06	0,99	1,05 $\pm$ 0,05
	6	6,75 $\pm$ 0,16	6,14	7,37 $\pm$ 0,22	6,67 $\pm$ 0,12	6,68 $\pm$ 0,22	0,40 $\pm$ 0,02	0,48	0,39 $\pm$ 0,01
	7	-	-	-	-	-	-	-	-
4	1	2,78 $\pm$ 0,17	2,55	3,40 $\pm$ 0,18	3,00 $\pm$ 0,08	2,85 $\pm$ 0,05	0,75 $\pm$ 0,03	0,71	0,66 $\pm$ 0,07
	2	3,73 $\pm$ 0,10	3,65	3,80 $\pm$ 0,08	3,67 $\pm$ 0,23	3,60 $\pm$ 0,12	1,04 $\pm$ 0,05	0,99	1,01 $\pm$ 0,07
	3	3,26 $\pm$ 0,12	2,99	3,60 $\pm$ 0,14	3,53 $\pm$ 0,12	3,56 $\pm$ 0,15	1,14 $\pm$ 0,04	1,06	0,95 $\pm$ 0,09
	4	2,75 $\pm$ 0,13	2,56	3,12 $\pm$ 0,17	3,03 $\pm$ 0,13	3,08 $\pm$ 0,13	1,06 $\pm$ 0,05	1,01	1,04 $\pm$ 0,04
	5	3,79 $\pm$ 0,09	3,36	4,03 $\pm$ 0,10	3,47 $\pm$ 0,10	3,40 $\pm$ 0,17	1,01 $\pm$ 0,04	0,97	0,93 $\pm$ 0,06
	6	4,30 $\pm$ 0,11	3,95	5,48 $\pm$ 0,26	4,85 $\pm$ 0,12	4,82 $\pm$ 0,13	0,66 $\pm$ 0,03	0,60	0,52 $\pm$ 0,02
	7	4,53 $\pm$ 0,15	4,03	4,50 $\pm$ 0,18	4,42 $\pm$ 0,13	4,27 $\pm$ 0,05	0,94 $\pm$ 0,02	0,91	1,01 $\pm$ 0,03
6	1	3,00 $\pm$ 0,08	2,70	3,93 $\pm$ 0,14	3,45 $\pm$ 0,12	3,00 $\pm$ 0,10	0,65 $\pm$ 0,04	0,60	0,48 $\pm$ 0,05
	2	3,35 $\pm$ 0,10	3,12	3,80 $\pm$ 0,25	3,97 $\pm$ 0,15	3,70 $\pm$ 0,10	-	-	-
	3	4,37 $\pm$ 0,09	4,02	4,73 $\pm$ 0,22	4,43 $\pm$ 0,16	4,17 $\pm$ 0,19	0,65 $\pm$ 0,02	0,63	0,60 $\pm$ 0,02
	4	2,55 $\pm$ 0,08	2,31	3,10 $\pm$ 0,13	3,15 $\pm$ 0,14	3,02 $\pm$ 0,15	1,12 $\pm$ 0,04	1,03	0,93 $\pm$ 0,04
	5	3,55 $\pm$ 0,13	3,03	4,40 $\pm$ 0,11	4,37 $\pm$ 0,10	3,80 $\pm$ 0,19	1,04 $\pm$ 0,03	1,00	0,82 $\pm$ 0,05
	6	5,99 $\pm$ 0,11	5,48	6,60 $\pm$ 0,32	6,15 $\pm$ 0,30	5,92 $\pm$ 0,05	0,49 $\pm$ 0,02	0,47	0,40 $\pm$ 0,04
	7	4,99 $\pm$ 0,10	4,33	5,63 $\pm$ 0,19	5,42 $\pm$ 0,12	5,06 $\pm$ 0,18	0,98 $\pm$ 0,03	0,96	0,78 $\pm$ 0,03

Tab. 7. B. Verhalten des arteriellen Mitteldruckes (P_a) und der Herzfrequenz (HF) unter Nafthidrofuryl (2, 4 und 6 mg/kg KG i.v.).

Dosis mg/kg KG	Ilund	P_a mm Hg					HF min ⁻¹				
		t-min. post. applikationem					t-min. post. applikationem				
		Vorwert $\bar{x} \pm SD$	0-3 x_{Min}	3-60 $\bar{x} \pm SD$	60-120 $\bar{x} \pm SD$	120-180 $\bar{x} \pm SD$	Vorwert $\bar{x} \pm SD$	0-3 x_{Max}	3-60 $\bar{x} \pm SD$	60-120 $\bar{x} \pm SD$	120-180 $\bar{x} \pm SD$
2	1	108 $\pm$ 5	99	108 $\pm$ 5	107 $\pm$ 5	106 $\pm$ 6	99 $\pm$ 8	119	103 $\pm$ 11	99 $\pm$ 9	95 $\pm$ 9
	2	122 $\pm$ 4	121	125 $\pm$ 6	128 $\pm$ 7	128 $\pm$ 5	119 $\pm$ 9	128	120 $\pm$ 12	117 $\pm$ 11	120 $\pm$ 12
	3	93 $\pm$ 6	86	100 $\pm$ 5	100 $\pm$ 5	98 $\pm$ 5	67 $\pm$ 6	76	65 $\pm$ 8	63 $\pm$ 8	63 $\pm$ 7
	4	105 $\pm$ 6	100	100 $\pm$ 6	100 $\pm$ 3	99 $\pm$ 4	63 $\pm$ 5	73	69 $\pm$ 6	69 $\pm$ 6	65 $\pm$ 7
	5	110 $\pm$ 5	99	109 $\pm$ 5	109 $\pm$ 5	109 $\pm$ 5	64 $\pm$ 6	90	69 $\pm$ 9	70 $\pm$ 7	67 $\pm$ 6
	6	101 $\pm$ 4	105	100 $\pm$ 5	93 $\pm$ 5	93 $\pm$ 5	98 $\pm$ 9	116	102 $\pm$ 12	100 $\pm$ 9	95 $\pm$ 10
	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	1	106 $\pm$ 8	92	106 $\pm$ 8	106 $\pm$ 7	106 $\pm$ 7	114 $\pm$ 8	150	110 $\pm$ 10	104 $\pm$ 9	101 $\pm$ 10
	2	108 $\pm$ 6	102	115 $\pm$ 7	110 $\pm$ 5	110 $\pm$ 5	107 $\pm$ 9	118	106 $\pm$ 14	105 $\pm$ 10	116 $\pm$ 11
	3	123 $\pm$ 3	105	114 $\pm$ 4	115 $\pm$ 5	113 $\pm$ 3	87 $\pm$ 6	112	96 $\pm$ 9	97 $\pm$ 7	99 $\pm$ 7
	4	109 $\pm$ 6	96	118 $\pm$ 4	113 $\pm$ 7	113 $\pm$ 5	104 $\pm$ 8	124	114 $\pm$ 4	94 $\pm$ 7	85 $\pm$ 8
	5	107 $\pm$ 6	92	104 $\pm$ 6	104 $\pm$ 5	104 $\pm$ 5	69 $\pm$ 6	92	75 $\pm$ 9	73 $\pm$ 6	72 $\pm$ 6
	6	99 $\pm$ 4	83	98 $\pm$ 5	98 $\pm$ 4	98 $\pm$ 4	106 $\pm$ 9	132	107 $\pm$ 12	97 $\pm$ 9	91 $\pm$ 10
	7	128 $\pm$ 3	111	130 $\pm$ 4	124 $\pm$ 2	123 $\pm$ 3	116 $\pm$ 8	148	123 $\pm$ 13	114 $\pm$ 10	112 $\pm$ 8
6	1	100 $\pm$ 5	84	95 $\pm$ 9	88 $\pm$ 7	100 $\pm$ 4	102 $\pm$ 8	134	111 $\pm$ 17	106 $\pm$ 9	100 $\pm$ 11
	2	-	-	-	-	-	98 $\pm$ 7	124	102 $\pm$ 12	103 $\pm$ 9	101 $\pm$ 8
	3	95 $\pm$ 7	84	101 $\pm$ 9	93 $\pm$ 7	82 $\pm$ 3	60 $\pm$ 4	88	75 $\pm$ 9	63 $\pm$ 6	59 $\pm$ 6
	4	105 $\pm$ 5	88	109 $\pm$ 4	108 $\pm$ 4	104 $\pm$ 5	85 $\pm$ 7	115	105 $\pm$ 13	84 $\pm$ 4	71 $\pm$ 5
	5	103 $\pm$ 2	85	101 $\pm$ 5	97 $\pm$ 3	100 $\pm$ 5	69 $\pm$ 8	102	80 $\pm$ 8	77 $\pm$ 7	70 $\pm$ 7
	6	103 $\pm$ 3	91	102 $\pm$ 4	99 $\pm$ 4	95 $\pm$ 5	98 $\pm$ 7	126	104 $\pm$ 15	91 $\pm$ 10	69 $\pm$ 6
	7	145 $\pm$ 7	125	129 $\pm$ 10	137 $\pm$ 5	133 $\pm$ 3	115 $\pm$ 8	150	109 $\pm$ 14	110 $\pm$ 9	98 $\pm$ 9

Tab. 7.9: Verhalten der Urinausscheidung (V), der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und der Filtrationsfraktion (FF) unter Häftidrofuryl (2, 4 und 6 mg/kg KG i.v.)

Dosis/ mg/kg KG	Hund	V ml/min g NG										GFR ml/min g NG										FF																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
		Vorwert					t-min. post applikationem					Vorwert					t-min. post applikationem					Vorwert					t-min. post applikationem																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
		0-20 20-40 40-60 60-120 120-180					0-20 20-40 40-60 60-120 120-180					0-20 20-40 40-60 60-120 120-180					0-20 20-40 40-60 60-120 120-180					0-20 20-40 40-60 60-120 120-180																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Tab. 7.10: Verhalten des Natrium (U_{Na})- und der Kaliumausscheidung (U_K)
unter Natriumfluorid (2, 4 und 6 mg/kg KG t.v.)

Dosis mg/kg KG	Hund	U_{Na} $\dot{V}$ $\mu\text{mol/min g KG}$						U_K $\dot{V}$ $\mu\text{mol/min g KG}$					
		Vorwert			applikationem			Vorwert			applikationem		
		$\bar{x} \pm SD$	t-min.	post	60-120	120-180		$\bar{x} \pm SD$	t-min.	post	60-120	120-180	
			x	x	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$			x	x	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
2	1	0,84 $\pm$ 0,09	0,87	0,97	0,99	0,67 $\pm$ 0,05	0,46 $\pm$ 0,07	0,02 $\pm$ 0,01	0,01	0,02	0,02	0,01 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,01
	2	0,31 $\pm$ 0,07	0,31	0,31	0,21	0,19 $\pm$ 0,08	0,21 $\pm$ 0,05	0,04 $\pm$ 0,03	0,03	0,03	0,02	0,02 $\pm$ 0,01	0,02 $\pm$ 0,01
	3	0,30 $\pm$ 0,08	0,32	0,33	0,30	0,27 $\pm$ 0,01	0,25 $\pm$ 0,03	0,01 $\pm$ 0,00	0,01	0,01	0,01	0,01 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,01
	4	0,24 $\pm$ 0,05	0,16	0,22	0,24	0,17 $\pm$ 0,03	0,14 $\pm$ 0,02	0,09 $\pm$ 0,04	0,05	0,06	0,05	0,05 $\pm$ 0,01	0,04 $\pm$ 0,01
	5	0,28 $\pm$ 0,04	0,28	0,22	0,28	0,26 $\pm$ 0,08	0,31 $\pm$ 0,08	0,01 $\pm$ 0,01	0,01	0,01	0,01	0,01 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,01
	6	1,42 $\pm$ 0,13	1,22	1,12	1,06	1,12 $\pm$ 0,16	0,53 $\pm$ 0,24	-	-	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	1	0,40 $\pm$ 0,07	0,29	0,39	0,36	0,26 $\pm$ 0,04	0,31 $\pm$ 0,08	0,09 $\pm$ 0,07	0,02	0,07	0,09	0,04 $\pm$ 0,03	0,03 $\pm$ 0,01
	2	0,31 $\pm$ 0,07	0,25	0,32	0,27	0,24 $\pm$ 0,02	0,26 $\pm$ 0,03	0,15 $\pm$ 0,08	0,05	0,07	0,04	0,04 $\pm$ 0,01	0,05 $\pm$ 0,01
	3	0,65 $\pm$ 0,23	0,50	0,62	0,54	0,52 $\pm$ 0,06	0,55 $\pm$ 0,12	-	-	-	-	-	-
	4	0,42 $\pm$ 0,05	0,35	0,42	0,35	0,30 $\pm$ 0,06	0,37 $\pm$ 0,03	0,10 $\pm$ 0,05	0,03	0,06	0,03	0,06 $\pm$ 0,01	0,07 $\pm$ 0,02
	5	0,48 $\pm$ 0,18	0,39	0,31	0,34	0,26 $\pm$ 0,08	0,36 $\pm$ 0,09	-	-	-	-	-	-
	6	1,50 $\pm$ 0,23	1,57	1,69	1,75	1,73 $\pm$ 0,27	1,29 $\pm$ 0,45	0,66 $\pm$ 0,07	0,61	0,59	0,61	0,32 $\pm$ 0,06	0,24 $\pm$ 0,04
	7	0,89 $\pm$ 0,13	0,77	1,02	0,98	0,86 $\pm$ 0,23	0,62 $\pm$ 0,28	0,39 $\pm$ 0,14	0,19	0,26	0,25	0,19 $\pm$ 0,03	0,24 $\pm$ 0,05
6	1	0,34 $\pm$ 0,04	0,41	0,40	0,43	0,29 $\pm$ 0,11	0,44 $\pm$ 0,11	0,04 $\pm$ 0,02	0,02	0,06	0,06	0,03 $\pm$ 0,03	0,06 $\pm$ 0,01
	2	0,74 $\pm$ 0,21	0,60	0,79	0,49	0,32 $\pm$ 0,13	0,40 $\pm$ 0,01	0,05 $\pm$ 0,02	0,05	0,12	0,13	0,09 $\pm$ 0,04	0,03 $\pm$ 0,01
	3	0,82 $\pm$ 0,09	0,70	0,93	0,75	0,52 $\pm$ 0,16	0,38 $\pm$ 0,12	0,08 $\pm$ 0,03	0,04	0,05	0,09	0,06 $\pm$ 0,04	0,04 $\pm$ 0,01
	4	0,41 $\pm$ 0,01	0,30	0,37	0,43	0,40 $\pm$ 0,09	0,38 $\pm$ 0,03	0,07 $\pm$ 0,01	0,05	0,05	0,05	0,08 $\pm$ 0,01	0,07 $\pm$ 0,03
	5	0,59 $\pm$ 0,04	0,35	0,41	0,53	0,48 $\pm$ 0,17	0,42 $\pm$ 0,04	0,09 $\pm$ 0,03	0,03	0,04	0,08	0,05 $\pm$ 0,03	0,04 $\pm$ 0,01
	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	7	0,78 $\pm$ 0,14	0,79	0,71	0,50	0,48 $\pm$ 0,09	0,62 $\pm$ 0,24	0,38 $\pm$ 0,02	0,27	0,21	0,23	0,20 $\pm$ 0,02	0,15 $\pm$ 0,03

Abb. 7.11: Verhalten der renalen Durchblutung (RBF) und des renalen Widerstands (RVR) unter Bencyclan (2, 4 und 6 mg/kg KG i. v.).

[illegible]

Tab. 7.14: Verhalten der Natrium ($U_{Na \dot{V}}$)- und der Kaliumausscheidung ($U_K \dot{V}$) unter Bencyclan (2, 4 und 6 mg/kg KG i. v.)

Dosis mg/kg KG	hund	U_{Na}^V $\mu\text{mol/min g NG}$						U_K^V $\mu\text{mol/min g NG}$														
		Vorwert			t-min. post applikationem			Vorwert			t-min. post applikationem											
		$\bar{x} \pm SD$	x		0-20	20-40	40-60	$\bar{x} \pm SD$	x		0-20	20-40	40-60	$\bar{x} \pm SD$	x		0-20	20-40	40-60	$\bar{x} \pm SD$	x	
2	1	0,29 $\pm$ 0,02	0,33	0,38	0,34	0,36 $\pm$ 0,02	0,30 $\pm$ 0,09	0,05 $\pm$ 0,01	0,03	0,03	0,04	0,03 $\pm$ 0,01	0,02 $\pm$ 0,01									
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-									
	3	0,81 $\pm$ 0,06	0,69	0,86	0,98	0,79 $\pm$ 0,23	0,67 $\pm$ 0,03	0,09 $\pm$ 0,03	0,10	0,13	0,20	0,14 $\pm$ 0,02	0,14 $\pm$ 0,03									
	4	0,36 $\pm$ 0,18	0,27	0,42	0,39	0,28 $\pm$ 0,06	0,22 $\pm$ 0,03	0,10 $\pm$ 0,04	0,03	0,03	0,03	0,03 $\pm$ 0,01	0,04 $\pm$ 0,01									
	5	0,32 $\pm$ 0,05	0,20	0,40	0,57	0,40 $\pm$ 0,06	0,44 $\pm$ 0,06	0,16 $\pm$ 0,06	0,07	0,18	0,16	0,12 $\pm$ 0,02	0,10 $\pm$ 0,02									
	6	0,55 $\pm$ 0,21	0,69	0,71	0,76	0,67 $\pm$ 0,11	0,63 $\pm$ 0,12	0,09 $\pm$ 0,04	0,05	0,05	0,06	0,09 $\pm$ 0,01	0,06 $\pm$ 0,01									
	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-									
4	1	0,61 $\pm$ 0,12	0,58	0,54	0,70	0,52 $\pm$ 0,09	0,48 $\pm$ 0,07	0,01 $\pm$ 0,01	0,01	0,02	0,03 $\pm$ 0,01	0,02 $\pm$ 0,01										
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-									
	3	0,75 $\pm$ 0,07	0,81	0,67	0,68	0,75 $\pm$ 0,08	0,57 $\pm$ 0,02	0,09 $\pm$ 0,02	0,06	0,05	0,06	0,10 $\pm$ 0,01	0,08 $\pm$ 0,01									
	4	0,39 $\pm$ 0,07	0,30	0,26	0,34	0,31 $\pm$ 0,04	0,29 $\pm$ 0,08	0,10 $\pm$ 0,02	0,08	0,06	0,05	0,07 $\pm$ 0,02	0,06 $\pm$ 0,01									
	5	0,11 $\pm$ 0,01	0,12	0,17	0,21	0,17 $\pm$ 0,02	0,16 $\pm$ 0,03	0,09 $\pm$ 0,03	0,07	0,07	0,06	0,06 $\pm$ 0,01	0,08 $\pm$ 0,01									
	6	0,45 $\pm$ 0,02	0,64	0,69	0,74	0,63 $\pm$ 0,04	0,51 $\pm$ 0,13	0,31 $\pm$ 0,05	0,21	0,07	0,09	0,09 $\pm$ 0,02	0,11 $\pm$ 0,01									
	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-									
6	1	0,54 $\pm$ 0,16	0,38	0,42	0,63	0,62 $\pm$ 0,23	0,61 $\pm$ 0,14	0,05 $\pm$ 0,01	0,04	0,06	0,10	0,06 $\pm$ 0,02	0,04 $\pm$ 0,01									
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-									
	3	0,73 $\pm$ 0,22	0,68	0,65	0,89	0,63 $\pm$ 0,14	0,63 $\pm$ 0,12	0,14 $\pm$ 0,03	0,11	0,11	0,10	0,15 $\pm$ 0,05	0,11 $\pm$ 0,02									
	4	0,26 $\pm$ 0,05	0,29	0,17	0,27	0,16 $\pm$ 0,03	0,13 $\pm$ 0,03	0,10 $\pm$ 0,05	0,05	0,03	0,03	0,06 $\pm$ 0,02	0,08 $\pm$ 0,03									
	5	0,40 $\pm$ 0,05	0,26	0,27	0,26	0,40 $\pm$ 0,10	0,49 $\pm$ 0,08	0,12 $\pm$ 0,03	0,10	0,05	0,08	0,10 $\pm$ 0,02	0,06 $\pm$ 0,02									
	6	1,05 $\pm$ 0,04	0,93	1,14	1,27	1,35 $\pm$ 0,03	1,41 $\pm$ 0,09	0,33 $\pm$ 0,16	0,18	0,15	0,19	0,26 $\pm$ 0,02	0,22 $\pm$ 0,02									
	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-									

Tab. 7.15. Mittelwerte des Hämatokrit und der Plasmaosmolarität im angegebenen Zeitraum vor und nach i.v.-Injektion von 0,9%iger NaCl-Lösung (Kontrolle), Pentoxifyllin (3,6 und 9 mg/kg KG), Naftidrofuryl (2,4 und 6 mg/kg KG) und Bencyclan (2,4 und 6 mg/kg KG); $\bar{x} \pm SD$.

Substanz	NaCl-Lsg	Pentoxifyllin			Naftidrofuryl			Bencyclan		
		3	6	9	2	4	6	2	4	6
Anzahl d. Versuche	n=7	n=5	n=7	n=7	n=6	n=7	n=7	n=5	n=5	n=5
Hämatokrit (Voigt)	Vorwert	35,6	36,3	35,1	35,6	36,4	35,9	33,2	35,3	32,7
	0-60 min	$\bar{x} \pm SD$ 6,8	$\bar{x} \pm SD$ 4,9	$\bar{x} \pm SD$ 1,1	$\bar{x} \pm SD$ 3,6	$\bar{x} \pm SD$ 4,2	$\bar{x} \pm SD$ 4,1	$\bar{x} \pm SD$ 3,4	$\bar{x} \pm SD$ 4,3	$\bar{x} \pm SD$ 6,1
	0-60 min p.appl.	35,3	31,7	36,5	34,6	35,3	37,0	36,7	34,5	33,9
		$\bar{x} \pm SD$ 7,2	$\bar{x} \pm SD$ 5,2	$\bar{x} \pm SD$ 2,0	$\bar{x} \pm SD$ 3,4	$\bar{x} \pm SD$ 4,3	$\bar{x} \pm SD$ 4,0	$\bar{x} \pm SD$ 3,4	$\bar{x} \pm SD$ 4,1	$\bar{x} \pm SD$ 6,2
	60-120 min p. appl.	35,5	32,1	35,9	34,7	35,7	36,3	35,8	32,7	34,0
		$\bar{x} \pm SD$ 6,4	$\bar{x} \pm SD$ 3,2	$\bar{x} \pm SD$ 1,8	$\bar{x} \pm SD$ 4,3	$\bar{x} \pm SD$ 2,3	$\bar{x} \pm SD$ 4,6	$\bar{x} \pm SD$ 3,5	$\bar{x} \pm SD$ 3,4	$\bar{x} \pm SD$ 5,4
	120-180 min p.appl.	35,3	31,7	35,1	33,0	35,3	36,0	35,6	33,4	34,9
		$\bar{x} \pm SD$ 6,6	$\bar{x} \pm SD$ 4,0	$\bar{x} \pm SD$ 3,2	$\bar{x} \pm SD$ 3,8	$\bar{x} \pm SD$ 3,2	$\bar{x} \pm SD$ 4,3	$\bar{x} \pm SD$ 3,5	$\bar{x} \pm SD$ 3,4	$\bar{x} \pm SD$ 5,7
	Vorwert	296,1	297,9	298,4	299,1	299,4	298,3	299,2	298,7	301,1
	0-60 min	$\bar{x} \pm SD$ 3,0	$\bar{x} \pm SD$ 3,1	$\bar{x} \pm SD$ 2,0	$\bar{x} \pm SD$ 2,6	$\bar{x} \pm SD$ 4,0	$\bar{x} \pm SD$ 2,1	$\bar{x} \pm SD$ 2,8	$\bar{x} \pm SD$ 2,1	$\bar{x} \pm SD$ 3,0
Plasmaosmolarität (mm Hg/kg H ₂ O)	0-60 min p.appl.	296,7	297,6	298,3	299,1	298,1	297,2	298,6	296,4	300,4
		$\bar{x} \pm SD$ 2,4	$\bar{x} \pm SD$ 3,8	$\bar{x} \pm SD$ 3,4	$\bar{x} \pm SD$ 3,2	$\bar{x} \pm SD$ 2,8	$\bar{x} \pm SD$ 3,4	$\bar{x} \pm SD$ 3,1	$\bar{x} \pm SD$ 2,3	$\bar{x} \pm SD$ 4,0
	60-120 min p.appl.	296,5	295,5	298,2	298,4	298,2	296,8	299,0	298,6	300,6
		$\bar{x} \pm SD$ 3,2	$\bar{x} \pm SD$ 6,0	$\bar{x} \pm SD$ 2,8	$\bar{x} \pm SD$ 5,1	$\bar{x} \pm SD$ 3,4	$\bar{x} \pm SD$ 2,9	$\bar{x} \pm SD$ 3,3	$\bar{x} \pm SD$ 3,0	$\bar{x} \pm SD$ 5,4
	120-180 min p.appl.	297,8	296,1	298,6	298,4	298,4	297,7	298,9	298,2	300,2
		$\bar{x} \pm SD$ 3,1	$\bar{x} \pm SD$ 3,0	$\bar{x} \pm SD$ 3,1	$\bar{x} \pm SD$ 2,9	$\bar{x} \pm SD$ 4,0	$\bar{x} \pm SD$ 2,5	$\bar{x} \pm SD$ 0,02	$\bar{x} \pm SD$ 2,5	$\bar{x} \pm SD$ 5,9

Tab. 16: Verhalten des arteriellen Mitteldrucks (P_a), der Herzfrequenz (HF) und der renalen Durchblutung (RBF) innerhalb der ersten 5 Minuten nach i.v.-Injektion der Lösungsvermittler von Pentoxifyllin L(P), Naftidrofuryl L(N) und Bencyclan L(B); Hund Nr. 5.

Lösungs- mittel	Meßparameter	Kontrollperiode (60 min) $\bar{x} \pm SD$	Max. und Min. der Meß- wertänderungen in $\Delta\%$ bezogen auf $\bar{x}$; 0-5 min. post appl.
L(P)	P_a (mmHg) HF (min^{-1}) RBF (ml/min g NG)	89 ± 4 72 ± 8 $3,86 \pm 0,14$	$+3,3/-4,4$ $\pm 0/-5,5$ $+1,6/-1,1$
L(N)	P_a (mmHg) HF (min^{-1}) RBF (ml/min g NG)	102 ± 5 66 ± 4 $3,17 \pm 0,11$	$+2,9/-3,9$ $+3,0/-3,0$ $+2,2/-1,6$
L(B)	P_a (mmHg) HF (min^{-1}) RBF (ml/min g NG)	100 ± 6 76 ± 8 $3,57 \pm 0,12$	$+4,0/-3,0$ $+5,2/-5,2$ $+2,5/\pm 0$

Tab. 7.17: Verhalten des arteriellen Mitteldrucks (P_a), der Herzfrequenz (HF) und der renalen Durchblutung (RBF) während i.v.-Infusion von 9mg Pentoxifyllin/kg KG, 6mg Naftidrofuryl/kg KG und 6mg Bencyclan/kg KG über jeweils 5 Minuten; Hund Nr. 1.

Prüfsub- stanz	Meßparameter	Kontrollperiode (60 Min; $\bar{x}$ +SD)	Max. und Min. der Meßwertänderungen in $\Delta\%$ bezogen auf $\bar{x}$
Pentoxi- fyllin (9mg/kg KG)	P_a (mmHg) HF (min^{-1}) RBF (ml/min g NG)	108 ± 6 100 ± 7 $2,84 \pm 0,09$	$+3,7 / \pm 0$ $+4,0 / -4,1$ $+2,5 / -1,4$
Nafti- drofuryl (6mg/kg KG)	P_a (mmHg) HF (min^{-1}) RFB (ml/min g NG)	104 ± 7 113 ± 10 $3,11 \pm 0,08$	$+0 / -5,7$ $+6,1 / -4,4$ $+2,8 / \pm 0$
Bencyc- lan (6mg/kg KG)	P_a (mmHg) HF (min^{-1}) RBF (ml/min g NG)	100 ± 5 110 ± 9 $2,94 \pm 0,11$	$-2,0 / +4,0$ $+3,6 / -4,2$ $+3,1 / -2,7$

8. Literaturverzeichnis

1. Alánt, O., Horváth, N.
Erfahrung mit Bencyclan bei peripheren Störungen der arteriellen Blutversorgung.
Arzneim.Forsch. (Drug.Res.) 20 (1970), 1403.
2. Alemany, J.
Zur Behandlung peripherer arterieller Durchblutungsstörungen mit Naftidrofuryl-Hydrogenoxalat INN.
Therapiewoche 19, (1969), 949.
3. Andersen, A.C.,
The Beagle as an experimental dog.
The Iowa State University Press, Ames, Iowa, U.S.A. (1970).
4. Applegate, C.W., Gutman, R.A.,
Renal intracortical blood flow distribution, function and sodium excretion in response to saline loading of anesthetized and unanesthetized dogs.
Pflügers Arch. 366, (1976), 125.
5. Araki, G., Otoma, E.,
Clinical efficacy of Pentoxifyllin (BL191) and Pyridoxine Hydrochloride in treatment of cerebrovascular disorders.
Clinical Evaluation, (Tokyo) 4, (1976), 213.
6. Ashkar, D., Dorazil, E., Sigl, H.,
Zur klinischen Anwendung des neuen Vaso-therapeutikums BL191 bei peripheren und cerebralen Durchblutungsstörungen.
Therapiewoche 22, (1972), 3646.
7. Baitsch, R.,
Versuche mit Fludilat bei Patienten in den Stadien II bis IV.
Therapiewoche 24, (1974), 2837.
8. Bartels, H.,
Fludilat bei beginnender zerebraler Gefäß-sklerose.
Therapiewoche 24 (1974), 2867.
9. Basabe, H., Cresto, J., Aparicio, N.,
Studies on the mode of action of Somatostatin on insulin secretion.
Endocrinology 101, (1977), 1436.

10. Battke, K., Buchwalsky, R., Barmeyer, J., Hoffmann, G., Reindell, H.,
Fludilat bei trainierten Patienten mit peripherer arterieller Verschußkrankheit der Beine.
Therapiewoche 24 (1974), 2838.
11. Baumann, J. C.,
Beziehungen zwischen relativem rheographischem Pulsvolumen und pulsatorischer Strömungsgeschwindigkeit.
Vasa, 2 (1973), 425.
12. Baumann, J.C.,
Selektive Einflußnahme durch Pentoxifyllin auf die poststenotische Durchblutung bei arterieller Verschußkrankheit.
Therapiewoche 25 (1975), 1471.
13. Baumann, J. C.,
Klinisch experimentelle Untersuchungen mit Pentoxifyllin an durchblutungsgestörten und gesunden Extremitäten.
Med. Welt, 26 (1975), 2103.
14. Baumann, J.C., Muth, H.W.,
Vasoaktive Therapie mit 3, 7-Dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-xanthin (BL191) bei arteriellen Durchblutungsstörungen.
Med. Welt, 22 (1971), 1288.
15. Baumann, J.C., Puppe, D.,
Untersuchungen über die Wirksamkeit von intraarteriell hochdosiertem Naftidrofuryl-Hydrogenoxalat auf die nutritive Mikrozirkulation mit der 133-Xenon-Muskelclearance-Technik.
Herz/Kreislauf 8 (1976), 467.
16. Blasko, K.,
Investigation of the absorption, distribution and elimination of Bencyclane with radioactive isotopes.
Arzneim-Forsch. (Drug Res.) 29 (1970), 1374.
17. Becker, H.M.,
Naftidrofuryl, eine neue gefäßaktive Substanz in der vorbereitenden Arterien-Gefäßchirurgie.
Med. Klin. 65 (1970), 359.

18. Behrenbeck, D.W., Reinhardt, H.W.,
Untersuchungen an wachen Hunden über die
Einstellung der Natriumbilanz. II. Post-
prandiale Elektrolyt- und Wasserbilanz bei
unterschiedlicher Kochsalzzufuhr.
Pflügers Archiv 295 (1967), 280.
19. Bock, P.R.,
Untersuchungen über die Einwirkung einer
einmaligen oralen Verabreichung von Fludilat
auf einige Parameter der Blutgerinnung
beim Menschen.
Therapiewoche 24 (1974), 2880.
20. Böger, J.,
Doppelblindversuch mit Fludilat bei geriatrischen
Patienten.
Therapiewoche 24 (1974), 2866.
21. Böhlau, V.,
Rehabilitation mit Fludilat in der präklinischen
Geriatric.
Therapiewoche 24 (1974), 2865.
22. Böttcher, R., Raithel, D.,
Klinische Erfahrungen mit dem neuen Gefäß-
aktivator Dusodril.
Med. Klin. 66 (1971), 1571.
23. Boksay, I., Bollmann, V., Pependiker, K.,
Der Einfluß von 3,7-Dimethyl-1-(5-oxo-he-
xyl)-xanthin auf α -adrenerge Effekte.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 21 (1971),
1174.
24. Bonjour, J.P., Malvin, R.L.,
Plasma concentration of ADH in conscious
and anesthetized dogs.
Am. J. Physiol. 218 (1970), 1128.
25. Bossong, W.,
Klinische Erfahrungen mit dem Vasothe-
rapeutikum Trental in der Dermatologie.
Z. Haut-Geschl. Krkh. 46 (1972) 711.
26. Bouvier, J.P., Chupin, B.,
Beeinflussung der intellektuellen Leistung
chronischer Zerebralsklerotiker durch Dusodril.
La Presse Médicale (im Druck)
27. Bracher, H.,
Therapeutische Erfahrungen mit Dusodril.
Landerzt 44 (1968), 1324.

28. Branconnier, R., Cole, J.,
The impairment index as a symptom-independent parameter of drug efficacy in geriatric psychopharmacology.
J. Gerontol. 33 (1978), 217.
29. Braun, P., Meskő, E., Décsy, J.,
Klinische Erfahrungen mit Bencyclan in der inneren Medizin.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 20 (1970), 1405.
30. Breddin, K., Jäger, W., Scharrer, J.,
Thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von Bencyclan in-vitro und in-vivo.
Therapiewoche 24 (1974), 2882.
31. Buckert, D., Harwart, D.,
Trials of BL191 in double blind tests.
I1 Farmaco, XXXI (1976), 264.
32. Burger, B.M., Hopkins, T., Tulloch, A., Hollenberg, N.K.,
The role of Angiotensin in the canine renal vascular response to barbiturate anesthesia.
Circ. Res. 38 (1976), 196.
33. Bygdeman, S.,
Vascular reactivity in cat during changes in the acid-base balance of the blood.
Acta. Physiol. Scand. 61 (1963), Suppl. 222, 1.
34. Caesar, K.,
Durchblutungsgrößen in den oberen und unteren Extremitäten bei i.a.-Anwendung von 3,7-Dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-xanthin.
Therapiewoche 24 (1974), 3761.
35. Caesar, K.,
Vergleichende quantitative Durchblutungsmessungen an den oberen und unteren Extremitäten bei intravenöser und intraarterieller Infusion von Bencyclan.
Therapiewoche 24 (1974), 2834.
36. Christmann, W.,
Eine neue gefäßwirksame Substanz: Naftidrofuryl.
Med. Welt. 20 (1969) 1628.
37. Cohn, A.E., Levy, R.L.,
A modification of van Leersum's bloodless method for recording blood pressures in animals.
J. Exp. Med. 32 (1920), 351-355.

39. Csalay, L., Kovács, J., Csákvári, G.,
Tierexperimentelle Untersuchungen über die
antithrombotische Wirkung von Fludilat.
Therapiewoche 24 (1974), 2879.
40. Czepak, B.,
Untersuchungen zur Therapie organischer ar-
terieller Durchblutungsstörungen mit Nafti-
drofuryl.
(Inaugural-Dissertation, München 1973)
41. Danielczyk, W.,
Neue therapeutische Aspekte bei der Reha-
bilitation zerebraler Gefäßkrankheiten.
Therapiewoche 21 (1971), 307.
42. Debröczi, T., Horváth, M., Ludvigh, K.,
Wirkung von Bencyclan auf den Blutkreislauf
der Wadenmuskulatur im akuten Versuch mit
der 133-Xe-Gewebs-Clearance-Methode.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 20 (1970),
1412.
43. Deinhardt, J., Poliwoda, H.,
Die Hemmwirkung von Bencyclan auf die Aus-
bildung von plättchenreichen Abscheidungs-
thromben.
Med. Welt 24 (N.F.) (1973), 653.
44. Denck, H.,
Behandlung peripherer Durchblutungsstörun-
gen mit Bencyclan.
Wiener Med. Wschr. 123 (1973), 174.
45. Denck, H.,
Behandlung peripherer arterieller Durchblu-
tungsstörungen mit 3,7-Dimethyl-1-(5-oxohe-
xyl)-xanthin (BL191).
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 23 (1973),
571.
46. Deuil, R.,
Expérience du traitement au long cours des
artériopathies diabétiques par la pentox-
ylline ou Torental.
Med. Prat. 2 (1975), 574.
47. DiMaria, G.,
Traitement des artérites des membres infé-
rieurs par perfusion intraartérielle quo-
dienne.
Press. Med. 76 (1968), 2043.

48. Elert, O., Niebel, W., Krause, E., Satter, P.,
Beeinflussung des Energiestoffwechsels der
minderdurchbluteten Extremitätenmuskulatur
durch Naftidrofuryl.
Therapiewoche 23 (1976), 3947.
49. Ehrly, A.M.,
The effect of Pentoxifylline on the flow
properties of hyperosmolar Blood.
IRCS Med. Sci. Pharmacology 3 (1975),
465.
50. Ehrly, A.M.,
Improvement of the flow properties of
blood. A new therapeutical approach in oc-
clusive arterial disease.
Angiology 27 (1976), 188.
51. Ehrly, A.M.,
Untersuchungen zur Frage des Einflusses
von Bencyclan auf die Fließeigenschaften
des Blutes.
Therapiewoche 24 (1974), 2894.
52. Eichhorn, O.,
Zur Behandlung der ischämischen Hirnschädi-
gung.
Med. Welt. 20 (1969), 2314.
53. Ewert, G.W., Groß, J.,
Tierexperimentelle Untersuchungen zum Ein-
fluß vasoaktiver Substanzen auf die ventri-
kuläre Myokardkontraktibilität und einige
Kreislaufgrößen am Herz-Lungen-Präparat der
Ratte.
Inaugural-Dissertation. Freie Universität
Berlin. 1979.
54. Faragó, E., Simon, J.,
Tierexperimentelle Untersuchungen über die
Verteilung von Bencyclan im lebenden Orga-
nismus.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 20 (1970),
1385.
55. Fellner, R., Simon, A.,
Untersuchungen über die durchblutungsver-
bessernde Wirkung von BL191 auf die Choroï-
dea des menschlichen Auges.
Klin. Mbl. Augenheilkunde 161 (1972), 439.
56. Fischer, P.-A.,
Klinische Verifizierung therapeutischer
Effekte bei zerebrovasculärer Insuffizienz
Behandlungsergebnis mit Fludilat.
Therapiewoche 24 (1974), 2859.

57. Fleckenstein, A., Nakayama, K., Fleckenstein-Grün, G., Byon, Y.K.,
Interactions of H^+ Ions, Ca-antagonistic drugs and cardiac glycosides with excitation-concentration coupling of vascular smooth muscle.
in: Betz (ED): Ionic actions on vascular smooth muscle with special regard to brain vessels, Verlag: Springer, Berlin-Heidelberg-New York, (1976), 117.
58. Fontaine, L., Grand, M., Foltzer, S.,
Enregistrement kymographique des variations de débit sanguin coronair et périphérique par le rotamètre de Shippley-Wilson. *Thérapie* 18 (1963), 1213.
59. Fontaine, L., Grand, M., Chabert, J., Szarvasi, E., Bayssat, M.,
Pharmacologie générale d'une substance nouvelle vasodilatrice le naftidrofuryl. *Bull. Chim. therapeutique* 6 (1968), 463.
60. Fontaine, L., Grand, M., Szarvasi, E., Bayssat, M.,
Etude de l'activité vasodilatatrice du naftidofuryl. *Bull. Chim. therapeutique* 1 (1969), 39.
61. Franke, I.,
Die medikamentöse Beeinflussung der Blutviskosität unter besonderer Berücksichtigung von BL191.
Dissertation Med. Fak. Universität München (1974).
62. Frercks, J.,
Behandlung peripherer und zerebraler Durchblutungsstörungen, Erfahrungen mit Bencyclan-hydrogenfumarat (Fludilat). *Münch. Med. Wschr.* 113 (1971), 1293.
63. Fronek, K., Fronek, A.,
Combined effect of exercise and digestion on hemodynamics in conscious dogs. *Am. J. Physiol.* 218 (1970), 555.
64. Ganong, W.F.,
Lehrbuch der Medizinischen Physiologie. Springer Verlag, Auflage 3, Berlin-Heidelberg-New York. (1974).

65. Gärtner, E., Enzenroß, H.G., Vlahov, V., Schanzenbächer, P., Brandt, H., Betz, E.,
Durchblutung, Sauerstoffdruck und pH des zerebralen Kortex unter Einwirkung von Fludilat.
Therapiewoche 24 (1974), 2848.
66. Gastpar, H.,
Inhibition of cancer cell stickiness by the blocking of platelet aggregation.
S. Afr. Med. J. 48 (1974), 621.
67. Geigy Documenta.
Wissenschaftliche Tabellen.
Ed. J.R. Geigy A.G., Basel, 6. Auflage (1960).
68. Geraud, J.: Zit. in G. A. Marcel.,
Globule rouge et cerveau. Perspectives thérapeutiques.
Med. Actuelle 4 (1977), 101.
69. Grebe, B., Raptis, S., Chrissiku, M., Müller, R., Pfeiffer, E.F.,
The influence of dimethylxanthine (BL191) on the insulin secretion induced by tolbutamide, glibenclamide and glucose in man.
Excerpta Med. (Amst. 280)(1973), 34.
70. Grosse, G., Heidrich, H.,
Koronartherapeutischer Effekt von Bencyclan.
in: Diabetische Angiopathien, Verl. G. Witzrock, Baden-Baden O.J. 1976.
71. Hammer, F.,
Klinische Erfahrungen mit Dusodril bei zerebralen Durchblutungsstörungen.
Therapiewoche 19 (1969), 2538.
72. Hammer, O., Neuner, A.,
Zur konservativen Therapie der chronischen arteriellen Verschlusskrankheit mit Trental.
Med. Mschr. 26 (1972), 127.
73. Hapke, H.-J.,
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Charakterisierung zentralvenöser Wirkungen von Bencyclan.
Arch. int. Pharmacodyn. 202 (1973), 231.

74. Hapke, H.J.,
Wirkung von Fludilat auf die Blut-Hirn-
Schranke.
Therapiewoche 24 (1974), 2853.
75. Hardt, D., Gross, R., Kirchheim, H.,
Nachweis einer β -adrenergen Dilatation der
Nierengefäße am wachen Hund.
Pflügers Arch. 327 (1971), 152.
76. Hayaschi, H., Ozawa, H.,
Studies on 3,7-dimethyl-1-(5-oxohexyl)-
xanthine (BL191). I. Cyclic 3,5-Nucleotide
Phosphodiesterase (PDE) and the inhibitory
Effect of BL191 on PDE in Rat Brain and
Heart.
Chem. Pharm. Bull. 22 (1974), 587.
77. Hayashi, S., Sakaguchi, T.,
Studies on 3,7-dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-
xanthine (BL191). II. Effects of BL191 on
lipolysis in rat epidymal adipose tissue.
Chem. Pharm. Bull. 23 (1975), 3119.
76. Hayashi, S., Sakaguchi, T., Ozawa, H.,
Studies on 3,7-dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-
xanthine (BL191). III. Effects of BL191 and
its metabolites on cyclic 3',5'-nucleo-
tide phosphodiesterase and Lipolytic acti-
vities.
Chem. Pharm. Bull. 24 (1976), 1334.
79. Heidrich, H.,
Klinisch-experimentelle Untersuchungen zu
neuen Wirkungsmechanismen sogenannter Vaso-
dilatantien und gefäßaktiver Pharmaka.
Habil.-Schrift, FU-Berlin (1975).
80. Heidrich, H., Barkow, D., Grand, M., Fontaine, L.,
Klinische und tierexperimentelle Untersu-
chungen zur haemodynamischen Wirkungsweise
von Naftidrofuryl (Dusodril).
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 22 (1972),
1001.
81. Heidrich, H., Baethke, R., Beyer, K.H.,
Untersuchungen über den Einfluß von Nafti-
drofuryl auf die Kreatinin-Konzentration im
Serum und die PAH/Inulin Clearance bei
peripher arteriellen Durchblutungsstörun-
gen.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 25 (1975),
429.

82. Heidrich, H., Ott, M.,
Vasodilatatien und Blutviskosität.
Herz/Kreisl. 6 (1974), 542.
83. Heidrich, H., Paeppler, M., Barkow, D., Scharf,
M.,
The effect of Pentoxifylline on central
and peripheral hemodynamics.
Z. Kardiol. 65 (1976), 385.
84. Heidrich, H., Paeppler, M., Schneider, B.,
Herzminutenvolumen und zentralhaemodynamische
Parameter unter Bencyclan (Fludilat).
Z. Kardiol 68 (1979), 53.
85. Heidrich, H., Schirop, Th.,
Einfluß von Vasodilatatien auf die orale
Glukose-Toleranz und das Serum-Insulin
bei intravenöser Langzeitbehandlung peripher-
arterieller Durchblutungsstörungen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81 (1975),
1496.
86. Heidrich, H., Schirop, Th.,
Blutzucker und Seruminsulin unter gefäß-
aktiven Pharmaka bei normaler und diabetischer
Kohlenhydratstoffwechsellaage.
in: Zeitler, E. (Hrsg.): Hypertonie, Risikofaktor
in der Angiologie, Verl. Gerhard Witzrock,
Baden-Baden, Brüssel, Köln,
1975, 242.
87. Heidrich, H., Schirop, Th., Fichte, K.,
Einfluß gefäßaktiver Pharmaka auf den
Blutzucker und das Seruminsulin.
Med. Klin. 72 (1977), 94.
88. Heidrich, H., Schlichting, K., Ott, M.,
Changes in blood viscosity due to Pentoxifyllin.
IRCS Med. Sci. 4 (1976), 368.
89. Heidrich, H. Wehselau, H.,
Vasodilatatien bei peripherer-arterieller
Verschlußkrankheit mit Coronarinsuffizienz,
Herzinfarkt und Herzschrittmacher.
Med. Wlt. 25 (1974), 1161.
90. Heidrich, H., Witt, D., Witt, E.,
Periphere Durchblutungsgröße bei arterieller
Verschlußkrankheit unter i.v.-Langzeittherapie
mit gefäßaktiven Pharmaka.
Plethysmographische Vergleichsstudie.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83, (1977),
1750.

91. Heisig, N., Stolterfoht, C.A.,
Infrarot-Thermographie zum Nachweis der
Gefäßwirksamkeit eines neuen Xanthin Deri-
vates.
Fortschr. Med. 89 (1971), 735.
92. Herger, R.,
Erfahrungen mit dem neuen Vasotherapeuti-
kum Trental in der dermatologischen Fach-
praxis.
Fortsch. Med. 90 (1972) 865.
93. Hess, H., Franke, I., Jauch, M.:
Medikamentöse Verbesserung der Fließeigen-
schaften des Blutes. Ein wirksames Prinzip
zur Behandlung von arteriellen Durchblu-
tungsstörungen.
Fortschr. Med. 91 (1973), 743.
94. Hess, H., Wagner, G.,
Untersuchungen über den Einfluß von Fludi-
lat auf die Blutviskosität.
Therapiewoche 24 (1974), 2898.
95. Hinze, H.-J.,
Zur Pharmakokinetik von 3,7,-Dimethyl-1-
(5-oxo-hexyl)-xanthin (BL191).
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 22 (1972),
1492.
96. Hirsch, H., Woschée, G.J.,
Erfahrungen mit einem Xanthinderivat bei
zentralen und peripheren Durchblutungs-
störungen.
Therap. Gegenw. 110 (1971), 1668.
97. Hoeft, H.J.,
Fludilat^R im Doppelblindversuch.
Therapiewoche 22 (1972), 905.
98. Honneger, H.,
Untersuchungen der zentralen Durchblutung
mit Hilfe der Ophthalmodynamographie.
Folia. Angiol. 21 (1973), 207.
99. Huppertz, M.,
Klinische Erfahrungen mit einem neuen
Xanthinderivat (BL191) bei der Behandlung
akuter Hörminderung oder Ertaubung.
Therapiewoche 23 (1973), 5008.

100. Hutten, H., Vaupel, P.
Der Einfluß von Bencyclan auf den zerebralen Gefäßwiderstand bei normalem und gestörtem Säure-Basen Status.
Med. Welt 28 (N.F.), (1977), 1567.
101. Jauch, M.,
Der Einfluß von verschiedenen Medikamenten auf die Viskosität des Blutes.
Dissertation Med. Fak. Univer. München (1973).
102. Jovanic, U.J.,
Statistical evaluation of polygraphic investigations of Pentoxifyllin.
J. Int. Med. Res. 4 (1976), 211.
103. Judge, T.G., Urquhart, A.,
Naftidrofuryl, a double cross-over study in the elderly.
Curr. Med. Res. Opin. 1 (1972), 166.
104. Jünger, H.,
Klinische Erfahrungen mit Pentoxifyllin (BL191) bei der Ulcus-cruris-Behandlung.
Wien Med. Wschr. 124 (1974), 134.
105. Kaczmarczyk, G.,
Artiale Natriurese und Nierendurchblutung beim wachen Hund. Ein Beitrag zur Regulation der Natriumausscheidung.
Habil. Schrift. Freie Universität Berlin. (1979).
106. Kappert, A.,
Klinische Erfahrung mit einer neuen vasoaktiven Substanz Dusodril.
Ztsch. Ther. 5 (1967), 82.
107. Kaufmann, J., Förster, W.,
Behandlungsergebnisse bei peripheren und zerebral vasculären Durchblutungsstörungen nach Anwendung von Dusodril.
Landarzt. 46 (1970), 688.
108. Kirchheim, H., Gross, R.,
Das Verhalten der Nierendurchblutung und des Nierenumfangs bei Blutdrucksteigerung durch doppelseitigen Carotisverschluß oder Schrittmachertachykardie. Untersuchung der Autoregulation der Nierendurchblutung am wachen Hund.
Pflügers Arch. 320 (1970), 79.

109. Kiss, T., Szmolenszky, T., Lelkes, J., Tekeres, M.,
Die Wirkung der Vasodilatoren Bencyclan
und Tolazolin auf die Muskeldurchblutung im
pharmakologischen und klinischen Experiment.
Therapiewoche 22 (1972), 2791.
110. Klausberger, E., Rajna, P.,
Cerebrale Zirkulationsvorgänge unter der
Einwirkung von Bencyclan.
Arzneim. Forsch. (Drug. Res.) 20 (1970),
1457.
111. Klemm, J.,
Die Beeinflussung der Extremitätendurch-
blutung durch Lamuran (dargestellt an der
133-Xenon-Muskelclearance).
In: Durchblutungsstörungen, Hrsg. H. Ehrin-
ger und E. Deutsch, Schattauer Verlag,
Stuttgart-New York, (1970).
112. Klose, H.J., Rieger, H., Schmid-Schönbein, H.,
Effekt von Bencyclan auf die sicherungs-
induzierte Plättchenaggregation.
Therapiewoche 24 (1974), 2891.
113. Köhler, E., Motzer, S., Noack, E., Greeff, K.,
Die kardiale Nebenwirkung des Bencyclans
(Fludilat^R).
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975), 427.
114. Köhler, M.,
Zum Verhalten der Muskeldurchblutung unter
Hemmung der 3,5-AMP-Phosphodiesterase.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 23 (1973),
566.
115. Kohlmeyer, K.,
Der Einfluß eines neuen Vasodilatators
(Bencyclan) auf die allgemeine und regio-
nale Hirndurchblutung.
Herz/Kreislauf 4 (1972), 196.
116. Kohlmeyer, K.,
Untersuchungen über die Wirkung von Fludi-
lat bei akuten zerebro-vaskulären Erkan-
kungen mit der Xenon 133-Clearance Methode.
Therapiewoche 24 (1974), 2858.
117. Kohlmeyer, K.,
Untersuchungen der Hirndurchblutung mit
Xenon¹³³.
Therapiewoche 26 (1976), 4516.

118. Kohlmeier, K., Berger, W., Koester, V.,
Doppelblindversuch mit Fludilat bei akuten
lokalen zerebralen Zirkulationsstörungen.
Therapiewoche 24 (1974), 2861.
119. Kolin, A.,
An electromagnetic flowmeter. Principle
of the method and its application to blood
flow measurements.
Proc. Soc. Exp. Biol. 35 (1936), 53.
120. Komarek, J., Cartheuser, C., Mansfeld, Ch., Fleck, C.
Der Effekt von Pentoxifyllin, Xantinol-
nicotinat und Theophyllin auf das Kreis-
laufsystem, die myokardiale Dynamik und
die linksventrikuläre Kontraktilität beim
Hund im akuten Experiment.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 27 (1977),
1932.
121. Komarek, J., Hüsselrath, A., Just, M.,
Die Wirkung von Pentoxifyllin auf die
Gehirndurchblutung und den Gehirnstoff-
wechsel.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 27 (1977),
1939.
122. Komarek, J., Sakurei, M.,
Zur Wirkung von 3,7-Dimethyl-1-(5-oxo-
hexyl)-xanthin (Pentoxifyllin) auf das
Herz-Kreislauf-System des Hundes.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 24 (1974),
781.
123. Komlos, E., Petöcz, L.E.,
Pharmakologische Untersuchungen über die
Wirkung von N-(3-(1-Bencyl-cycloheptyl-
oxy)-propyl)-N, N-dimethyl-ammonium-hydro-
gen-fumarat.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.), 20 (1970),
1338.
124. König, F.K.,
Fludilat in der Praxis: Objektivierung
mit Doppelblindversuch.
Therapiewoche 24 (1974), 2840.
125. Königstein, R.P.,
Klinische Erfahrungen mit Pentoxifyllin
aus der Sicht des Diabetologen.
Der Praktische Arzt, Kongreßband Pentoxi-
fyllin Colloq. Wien 27.11.1975

126. Koppenhagen, K., Wenig, H.G., Müller, K.,
Measurement of cerebral blood flow following intravenous administration of Pentoxifylline (Trental).
Curr. Med. Res. Opin. 4 (1977), 521.
127. Koushanpour, E.,
Renal Physiologie: Principles and Funktions
Ed: W. B. Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto 1976.
128. Kovacs, I.B., Csalay, L., Csakvary.,
Antithrombotischer und fibrinolytischer Effekt von Fludilat (Bencyclan)
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 21 (1971), 1553.
129. Krakovskij, N.I., Taranovič, V.A.,
Klinische Erfahrungen mit Bencyclan bei Behandlung obliterierender Erkrankungen der Extremitäten-Gefäße.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 20 (1970), 1435.
130. Kriessmann, A., Rädler, M.,
Änderung der Unterschenkeldurchblutung während oraler Behandlung mit Naftidrofuryl (Dusodril).
Münch. med. Wschr. 115 (1973), 508.
131. Kriessmann, A., Sauer, E.,
Behandlung des primären und sekundären Raynaud-Syndroms mit Naftidrofuryl (Dusodril).
Dtsch. med. J. 22 (1971), 743.
132. Krylov, V.S., Žuravlev, I.V., Djačenko, G.N.,
Vychovskaja, A.A.,
Anwendung von Bencyclan bei arterieller Insuffizienz der unteren Extremitäten.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 20 (1970), 1433.
133. Kuhl, U., Blüher, B., Fahrenhorst, K., Blendinger, I., Hochheimer, B., Kaczmarczyk, G., Reinhardt, H.W.,
Nierendurchblutung und Filtrationsfraktion beim wachen und narkotisierten Hund.
Hrsg. P. Lawin und U. Morr-Strathmann.
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1974).

134. Kukovetz, W.R., Pösch, G., Holzmann, S., Paietta, E.,
Zum Wirkungsmechanismus von Bencyclan an der glatten Muskulatur.
Therapiewoche 24 (1974), 8.
135. Kunze, K., Berk, H., Kunze, A.,
Lokale Durchblutung und Sauerstoffversorgung der Skelettmuskulatur des Menschen.
Therapiewoche 25 (1974), 2830.
136. Kuszto, D.,
Die Wirkung von Bencyclan auf obliterative arterielle Erkrankungen.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 20 (1970), 1419.
137. Lehrach, F., Müller, R.,
Ergebnisse der klinischen Prüfung des Vasotherapeutikums 3,7-Dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-xanthin BL191.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 21 (1971), 1171.
138. Lengyel, E., Bálint, T., Drietomsky, J., Duray, A., Fráter, R., Gáll, J., Wagner, E.,
Gerontologische Bewertung der Wirkung von Bencyclan.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 20 (1970), 1445.
139. Leonhard, W.,
Ergebnisse der Therapie peripherer Durchblutungsstörungen mit dem Vasodilatator Bencyclan.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 20 (1970), 1440.
140. Levy, H.,
Ergebnisse einer kombinierten Trainings- und Fluidilat-Behandlung bei Patienten mit beidseitigem Femoralisverschluß.
Therapiewoche 24 (1974), Heft 25.
141. Lewy, J.E., Windhagen, E.E.,
Peritubular control of proximal tubular fluid reabsorption in the rat kidney.
Amer. J. Physiol., 214 (1968), 943.
142. Loeprecht, H., Nobbe, F.,
Flowmessung an den Arterien und Venen des Hundes unter Fluidilat.
Therapiewoche 24 (1974), 2828.

143. Lopatkin, N.A., Tér-Ovanessov, G.V.,
The effect of Pentoxifyllin on oxygen tension in renal tissue. Experimental investigations.
Pharmatherapeutica 2 (1978), 129.
144. McNay, J.L.,
Pharmacology of the renal circulation.
The American Journal Of Med. Vol. 62, (1977), 507.
145. Maklári, L.,
Behandlung der zerebrovasuklären Insuffizienz mit Bencyclan.
Therapiewoche 21 (1971), 4074.
146. Mansfeld, H.G.,
Therapieerfahrungen mit einem neuen Xanthinderivat bei peripheren und cerebralen Durchblutungsstörungen.
Dtsch. Med. J. 23 (1972), 49.
147. Martin, M., Schäfer, G., Martin, V.,
Die Hemmung der Thrombozytenadhäsivität im Nativblut durch Bencyclan.
Med. Welt 23 (N.F.), (1972), 1605.
148. Martin, M., Schäfer, G., Martin, V., Juraschek, H., Knüll, W., Auel, H.,
Die Beeinflussung der Thrombocytenfunktion durch Fludilat unter besonderer Berücksichtigung der Plättchenadhäsivität.
Therapiewoche 24 (1974), 2887.
149. Méhes, G., Varga, F.,
Die Wirkung von Bencyclan auf Blutzuckerspiegel, Diurese und Kochsalzausscheidung.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 20 (1970), 1371.
150. Metzger, K.H.,
Die Behandlung peripherer arterieller Durchblutungsstörungen im Kurort.
Ärztl. Prax. 21 (1969), 3240.
151. Meynaud, A., Grand, M., Belleville, M., Fontaine, L.,
Wirkung von Naftidrofuryl-Hydrogenoxalat INN auf den energieliefernden Stoffwechsel des Gehirns. (I Teil).
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 23 (1973), 1431.

152. Meynaud, A., Grand, M., Belleville, M., Fontaine, L.,
Wirkung von Naftidrofuryl-Hydrogenoxalat INN
auf den energieliefernden Stoffwechsel des
Gehirns (II Teil).
Thérapie 30 (1975), 777.
153. Molnár, G., Keller, L.,
Die Wirkung von Bencyclan auf die Durch-
blutung der Extremitäten von Hunden nach
intraarterieller Gabe.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 20 (1970),
1370.
154. Monserrat Cavaller, J., Samper Carulla, J.,
Zur Anwendung von Pentoxifyllin (BL191) in
der Behandlung von peripheren Durchblutungs-
störungen.
Med. Mschr. 30 (1976), 323.
155. Morand, Ph., Henin, J.M.,
25 artérites sévères traitées par le LS121.
(Praxilène).
La Vie Med. 12 (1969), 4.
156. Nobbe, F.,
Experimentelle Untersuchungen zur medikamen-
tösen Therapie der arteriellen Verschluß-
krankheit.
Habil. Schrift. Heidelberg, 1971.
157. Novák, J., Gavallér, L.,
Wirkung von Bencyclan bei Verbrennungsschä-
den und anderen funktionellen Gefäßverände-
rungen.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 20 (1970),
1437.
158. Oliveira, R.S.P., Miranda, A.A.,
Estudo eletroencefalografico e psicologico
com BL191 an pacientes geronto-psiquiatrico.
Rev. Bras. Med. 34, (1977), 85.
159. Oswald, W.D., Müller-Egloff, P., Becker, E.,
Psychoexperimentelle Beiträge zur Erfor-
schung von Kombinationsgeriatrika.
Ärztl. Forsch. 25, (1971), 369.
160. Perrin, A.,
Le traitement des artériopathies des membres
inférieurs: résultats obtenus avec le Toren-
tal.
Méd. Lyon 50 (1974), 2645.

161. Pierron, J.,
Essai thérapeutique d'un vasodilatateur
dans les artériopathies des membres.
Marseille Medical 97 (1960), 641.
162. Popendiker, K., Boksay, I., Bollmann, V.,
Zur Pharmakologie des neuen peripheren
Gefäßdilators 3,7-Dimethyl-1-(5-oxohexyl)-
xanthin.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 21 (1971),
1165.
163. Reinhardt, H.W., Kaczmarczyk, G., Fahrenhorst,
K., Blendinger, I., Gatzka, M., Kuhl, U., Riedel,
J.,
Postprandial changes of renal blood flow.
Studies on conscious dogs on a high and
low sodium intake.
Pflügers Arch. 354 (1975), 287.
164. Reinhard, H.W., Kaczmarczyk, G., Mohnhaupt, R.,
Simgen, B.,
The possible mechanism of atrial natriu-
reses. Experiments on chronically instru-
mented dogs.
Developments in Endocrinology Ed: Branis-
lav, Lichardus, Robert, Schrier and Joseph
Ponec. Vol. 10, (1980), Elsevier-N. Hol-
land.
165. Richter, W., Schulz, C.E.J.,
Die Therapie von Innenohrstörungen mit
einem Xanthinderivat.
Kopfclinik 1 (1976), 1, 26.
166. Rino, R.,
Uso terapeutico do B1-191 nas arterio-
patias periféricas.
Revta. Bras. Clin. Terap. 3 (1974), 149.
167. Rütten, M.,
Venenverschlußplethysmographische Unter-
suchungen zum "Borrowing-lending"-Phäno-
men bei systematischer Applikation gefäß-
erweiternder Pharmaka.
Inaugural-Dissertation FU-Berlin (1978).
168. Sachs, L.,
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg-New York
(1968).

169. Sakurai, M., Komarek, J.,
Comparative studies of 3,7-dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-xanthine and theophylline on cardiac function.
Arch. Int. Pharmacodyn. 209 (1974), 342.
170. Saratikov, A.S., Vsov, L.A., Filimonova, L.T.,
Wirkung von Halidor auf die Gehirndurchblutung.
Ungarische Pharmakotherpaie. 1-2 (1972), 11.
171. Schafé, K.M., Krause, M.,
Fluorographische Untersuchungen mit einem gefäßerweiternden Xanthinderivat.
Zschr. Haut u. Geschl. Krkht. 44 (1969), 419.
172. Schafé, K.M.,
Erfahrungen mit Trental bei peripheren Durchblutungsstörungen und zerebrovasculärer Insuffizienz.
Münch. Med. Wschr. 115 (1973), 1745.
173. Scherer, H.J., Maurer, P.C., Mack, D., Piger, A., Fischer, M.,
Unterstützende Behandlung peripherer chronisch-arterieller Durchblutungsstörungen in der Gefäßchirurgie.
Therapiewoche 37 (1973), 3306.
174. Schimanski, K.,
Diagnose und Therapie chronischer, peripherer arterieller Durchblutungsstörungen.
Die Med. Welt. 21 (1970), 1379.
175. Schmid-Schönbein, H., Weiß, J., Brandhuber, M.,
Der Einfluß von Bencyclan auf das Fließverhalten von Erythrocyten und Vollblut.
Therapiewoche 24 (1974), 2896.
176. Schulz, C.E.J., Richter, W., Naujoks, J.,
Blutviskosität und Innenohrschwerhörigkeit.
Laryng. Rhinol. 56 (1977), 328.
177. Sen, S., Chakravarty, A.,
Clinical experience with Pentoxifylline in occlusive cerebravascular disorders.
Angiology 28 (1977), 340.
178. Sicard, A., Mathivat, A., Welte, J.J., Perrin, A., Natalie, J., Ranglaret, A., Cristol, R., Fontaine, L., Battino, J.,
Le Naftidrofuryl, Vasodilatateur périphérique.
Press. Med. 76 (1968), 1015.

179. Siegenthaler, W.,
Klinische Pathophysiologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976, (3.
Auflage).
180. Solti, F.,
Die Wirkung von Bencyclan auf die Blut-
durchströmung der Extremitäten.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 20 (1970),
1358.
181. Solti, F., Krasznai, F., Iskum, M., Gyertyáni,
G.,
Die Neuverteilung des Herzminutenvolumens
auf einzelne Organe unter der Wirkung
von Bencyclan.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 20 (1979),
1360.
182. Spaan, G., Hild, R.,
Veränderung einiger Stoffwechselfparameter
in der ischämischen Extremität.
Therapiewoche 24 (1974), 2833.
183. Stefanovich, V.,
Effect of 3,7-dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-xan-
thin and 1-hexyl-3,7-dimethyl-xanthin on
cyclic AMP Phosphodiesterase of the human
umbilical cord vessels.
Res. Com. Chem. Path. & Pharma. 5 (1973),
655.
184. Stefanovich, V.,
Concerning specificity of the influence
of Pentoxifyllin on various cyclic AMP
phosphodiesterases.
Res. Com. Chem. Path. & Pharma. 8 (1974),
673.
185. Stefanovich, V.,
Effect of Pentoxifyllin on erythrocytes
adenine nucleotide levels in rat.
IRCS Med. Sci. 3 (1975) 91.
186. Stefanovich, V., Jarvis, P., Grigoleit, H.-G.,
Effekt von Pentoxifylline auf das zyclische
AMP-System in Thrombocyten.
Med. Welt 26 (1975), 2230.
187. Stüttgen, G.,
Pharmako-analytische Untersuchungen über
die Haut- und Schleimhautdurchblutung beim
Menschen.
Med. Welt 26 (1975), 2225.

188. Szekeres, L.,
Die hämodynamische Wirkung von Bencyclan.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 20 (1970),
1362.
189. Sztankay, Cs.,
Anwendung von Bencyclan bei peripheren
Gefäßerkrankungen.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 20 (1970),
1426.
190. v. Thümen, W.-D.,
Erfahrungen mit Bencyclan bei peripheren
Durchblutungsstörungen.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 20 (1970),
1428.
191. Tóth, E.,
Die Wirkung von Bencyclan bei peripheren
Gefäßerkrankungen.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 20 (1970),
1430.
192. Trautwein, W., Gauer, O.H., Koepchen, H.P.,
Physiologie des Menschen, Band 3.; Herz
und Kreislauf.
Urban und Schwarzenberg. München-Berlin-
Wien. 1972.
193. Tronnier, H.,
Beeinflussung der peripheren Durchblutung
beim postthrombotischen Syndrom.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 22 (1972),
1495.
194. Vatner, S.F.,
Effects of haemorrhage on regional blood
flow distribution in dogs and primates.
J. Clin. Invest. 54 (1974), 225.
195. Vetterlein, F., Halfter, R., Schmidt, G.,
Efficiency of vasodilating agents at differ-
ent sections of the circulatory system
in the rat using the microsphere technique.
Dtsch. Pharmakol. Ges. Abstracts of the
17th Spring Meeting, March 1976, Mainz.
196. Vidovszky, T.,
Vergleichende Untersuchung der gefäßer-
weiternden Wirkung von Bencyclan und Papa-
verin durch die cerebrale Angiographie.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 20 (1970),
1442.

197. Völker, D.,
Rheologische Veränderungen unter oraler
Langzeittherapie mit Bencyclan.
Therapiewoche 24, (1974), 2901.
198. Wegner, W.,
Erfahrungen mit einem Vasotherapeutikum
aus internistischer Sicht.
Med. Zschr. 20 (1974), 10.
199. Weiss, F.,
Klinische Anwendung von Fludilat bei aku-
ten und chronischen zerebralen Durchblu-
tungsstörungen.
Therapiewoche 24 (1974), 2860.
200. Wetterer, E.,
Eine neue Methode zur Registrierung der
Blutströmungsgeschwindigkeit am uneröffne-
ten Gefäß.
Z. Biol. 98, (1937), 26.
201. Wetterer, E.,
Der heutige Entwicklungsstand der Methoden
zur Registrierung der Blutströmung an Tier
und Mensch.
In: Kreislaufmessung. 4. Freiburger Col-
loquium (1964), 149.
202. Wilbert, L.,
Infrarot-thermographische Messung an den
unteren Extremitäten nach intraarterieller
Gabe von 3,7-dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-xan-
thin.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 22 (1972),
751.
203. Wyatt, D.G.,
Theory, design and use of electromagnetic
flowmeters.
In: Cardiovascular flow dynamics and mea-
surements.
Hrsg. Hwang, N.H.C., Normann, N.A. Univ.
Park Press Baltimore M.D., U.S.A. (1977),
89.
204. Yanof, H.M.,
Biomedical Electronics.
F.A. Davis Company, Philadelphia. (1975).
Second Edition. 352.

L e b e n s l a u f

Peter Andreas Schreiber

geb. am 15.4.1946 in Bad Homburg v.d.H.,

Eltern: Prof. Dr. med. Hans Schreiber,

Dr. med. Mechthild Schreiber, geb. Keller

- 1954 - 1958 Grundschule: Frankfurt a.M.
- 1958 - 1966 Gymnasium: Frankfurt a.M. und Freudenstadt/
Schwarzwald
- 1966 - 1974 Mathematik- und Informatikstudium an der
Universität Tübingen und an der TU-Berlin;
Abschluß: Diplom
- 1974 - 1977 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Fach-
bereich Mathematik der TU-Berlin
- 1974 - 1981 Medizinstudium an der FU-Berlin

Merlyn Schröppel, geb. Pinto

geb. am 7.7.1951 in Kalkutta (Indien)

Eltern: Alphonso Pinto, Mabel Pinto, geb. Paul

- 1955 - 1960 Vorschule: Kalkutta
- 1960 - 1963 Grundschule: Bombay
- 1963 - 1969 Gymnasium: London
- 1969 - 1972 Studium der Ernährungswissenschaften an der
Universität London
Abschluß: Bachelor of Science
- 1974 - 1981 Medizinstudium an der FU-Berlin

Unser besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H. Heinrich für die Überlassung des Arbeitsthemas, für die intensive Betreuung und für die zahlreichen Anregungen bei Planung und Auswertung der Untersuchungen.

Wir danken weiterhin Herrn Prof. Dr. med. Reinhardt und Frau Priv. Doz. Dr. Kaczmarczyk für die uns in ihrem Institut gebotenen Arbeitsmöglichkeiten, für ihre Hilfe bei der Instrumentierung der Versuchstiere und für ihre kritische Beratung zum Thema.

Gedankt sei auch Herrn Dipl.-Ing. Mohnhaupt für seine Hilfe bei der Bewältigung der zahlreichen technischen Schwierigkeiten, die im Laufe der Untersuchungen auftraten.

Des weiteren gilt unser Dank allen Mitarbeitern des Institutes für Experimentelle Anästhesie des Klinikums Charlottenburg für Haltung und Pflege der Versuchstiere und für ihre Hilfe bei der laborchemischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

Zuletzt danken wir der Deutschen Forschungsgesellschaft für Angiologie für die finanzielle Unterstützung des Forschungsprojektes.

